

**SHEAR STRESS-RESPONSE DNA**Patent Number: ☐ EP1225224Publication  
date: 2002-07-24Inventor(s): SAKURADA KAZUHIRO (JP); SEKINE SUSUMU (JP); KAWABATA AYAKO (JP); KUGA  
TETSURO (JP); NAKAMURA YUSUKE (JP); NOJIMA HIROSHI (JP); OBAYASHI  
MASAYA (JP); OTA TOSHIO (JP); SUGANO SUMIO (JP); YOSHISUE HAJIME (JP)

Applicant(s): NOJIMA HIROSHI (JP); KYOWA HAKKO KOGYO KK (JP)

Requested  
Patent: ☐ WO0125427Application  
Number: EP20000963041 20001002Priority Number  
(s): WO2000JP06840 20001002; JP19990280976 19991001IPC C12N15/12; C07K14/435; C07K16/18; C12P21/02; C12Q1/68; A61K38/00; A61K39/395;  
Classification: A61K48/00; A61P9/10; G01N33/50; G01N33/53EC  
Classification: C07K14/435

Equivalents: AU7452300

Cited  
Documents:

---

**Abstract**

---

This invention relates to a novel shear stress-responsive DNA, a protein encoded by the DNA, an antibody against the protein, a method for detecting a shear stress-responsive DNA or protein, a therapeutic agent and a diagnostic agent for vascular diseases caused by arteriosclerosis and a method for screening the therapeutic agent and the diagnostic agent.

---

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001 年 4 月 12 日 (12.04.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/25427 A1

(51) 国際特許分類: C12N 15/12, C07K 14/435,  
16/18, C12P 21/02, C12Q 1/68, A61K 38/00, 39/395,  
48/00, A61P 9/10, G01N 33/50, 33/53

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/06840

(22) 国際出願日: 2000 年 10 月 2 日 (02.10.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願平 11/280976 1999 年 10 月 1 日 (01.10.1999) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 協和醗酵  
工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.)  
[JP/JP]; 〒100-8185 東京都千代田区大手町一丁目 6 番  
1 号 Tokyo (JP).

(71) 出願人 および

(72) 発明者: 野島 博 (NOJIMA, Hiroshi) [JP/JP]; 〒562-  
0031 大阪府箕面市小野原東六丁目 35-24 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 吉末 元  
(YOSHISUE, Hajime) [JP/JP]. 大林正也 (OBAYASHI,  
Masaya) [JP/JP]. 太田紀夫 (OTA, Toshio) [JP/JP].  
川端彩子 (KAWABATA, Ayako) [JP/JP]. 桜田一洋  
(SAKURADA, Kazuhiro) [JP/JP]. 関根 進 (SEKINE,  
Susumu) [JP/JP]; 〒194-8533 東京都町田市旭町三

丁目 6 番 6 号 協和醗酵工業株式会社 東京研究所  
内 Tokyo (JP). 久我哲郎 (KUGA, Tetsuro) [JP/JP]; 〒  
747-8522 山口県防府市協和町 1 番 1 号 協和醗酵工  
業株式会社 技術研究所内 Yamaguchi (JP). 中村祐輔  
(NAKAMURA, Yusuke) [JP/JP]; 〒225-0011 神奈川県  
横浜市青葉区あざみ野一丁目 17-33 Kanagawa (JP). 菅  
野純夫 (SUGANO, Sumio) [JP/JP]; 〒167-0052 東京都  
杉並区南荻窪四丁目 8-13 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 平木祐輔, 外 (HIRAKI, Yusuke et al.); 〒  
105-0001 東京都港区虎ノ門一丁目 17 番 1 号 虎ノ門  
5 森ビル 3 階 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,  
IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,  
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL,  
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,  
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI,  
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

[続葉有]

(54) Title: SHEAR STRESS-RESPONSE DNA

(54) 発明の名称: ずり応力応答性 DNA

(57) Abstract: A novel shear stress-response DNA; a protein encoded by this DNA; an antibody against this protein; a method of detecting a shear stress-response DNA or protein; remedies and diagnostics for vascular diseases caused by arteriosclerosis; and a method of screening a drug for treating or diagnosing these diseases.

(57) 要約:

この発明は、新規のずり応力応答性 DNA、その DNA によってコー  
ドされる蛋白質、その蛋白質に対する抗体、ずり応力応答性 DNA また  
は蛋白質を検出する方法、ならびに、動脈硬化を原因とする血管病の治  
療薬および診断薬、およびそのような治療または診断のための薬剤のス  
クリーニング法に関する。

WO 01/25427 A1

AF3





2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明 細 書

## ずり応力応答性DNA

## 発明の分野

本発明は、血管内皮細胞においてずり応力依存的に発現が上昇する mRNA に注目し、サブトラクション法を用いて取得した新規 DNA および該 DNA がコードする蛋白質に関する。また、該蛋白質に対する抗体、該蛋白質および該 DNA の検出方法、ならびに動脈硬化を原因とする種々の血管病、例えば心不全、PTCA（経皮的経管的冠動脈形成術）後の再狭窄、高血圧などの疾患の診断および治療、およびそのような治療または診断のための薬剤のスクリーニング法に関する。

## 発明の背景

血管の内面を一層に覆う血管内皮細胞は、従来、血管内腔を流れる血液と組織とを隔てる単なる内張りと考えられてきた。しかし、近年の血管内皮に関する研究が進展した結果、内皮には生体にとって非常に重要な多彩な機能が備わっていることがわかってきた。それらの機能とは例えば、血液と組織間の物質透過性の調節、血管の緊張度の調節、抗血栓活性の維持、平滑筋増殖制御、組織修復、炎症反応、血管のリモデリングなどである。血流が血管壁に与える物理力のことをずり応力と呼び、血流速度と血液の粘性、および血管の径や形態によって規定される。ずり応力は血管壁の内面を覆っている内皮に働き、血管内皮細胞を血流の方向に歪ませる。この物理的刺激が、ホルモン、サイトカインなどの化学的刺激と同様、血管内皮細胞の形態や、上述したような様々な機能の調節に深く関与していることが、ここ約10年の研究で明らかになってきた〔細胞工学、16、950（1997）〕。

粥状動脈硬化症は日本を含む先進工業国において、成人死因の主要な

原因の一つである。高コレステロール血症、高ホモシステイン血症、糖尿病などの原因で起こる血管の機能不全は粥状動脈硬化の発症ならび病態の悪化と深く関係していることが知られている [Molecular Cardiovascular Medicine, 49-61 (1995)]。一方、動脈硬化巣は血管全体に均一に分布するのではなく、例えば血管の分岐部の曲がりの外側など特定の部位に局在することが知られている。このような局所性の発症は、血中コレステロールを遺伝的に増加させた実験動物でも観察されることから、血管内皮へのコレステロールの取り込みが血管内皮細胞の局所的な変化ならびにコレステロールの具体的な取り込みの2段階で起こると考えられている [Arterioscler. Thromb., 14, 133-140 (1994)]。このような局所的な発症の原因はほとんど明らかにされていない。しかし、初期病変がずり応力の強さや方向が非定常となっている場所即ち、ずり応力が低く、かつ流れの剥離や停滞あるいは渦などの乱流が起きやすい場所が多発することから、ずり応力などの血行力学的応力が粥状動脈硬化症の発症に深く関係すると考えられている。現在、ずり応力がどのような分子機構で動脈硬化を局所的に惹起させるかは明らかではない。しかし、現在までに試験管内で培養した血管内皮細胞に機械的にずり応力を与えることで変動する遺伝子が探索され、ずり応力が AP (activator protein)-1、NF (nuclear factor)- $\kappa$ B など種々の転写因子を活性化することにより、それらの転写因子の制御下にある遺伝子の発現が変化することが見い出されている。現在までにずり応力刺激にตอบสนองして発現が変動する遺伝子のコードする蛋白質として、PDGF (platelet-derived growth factor)、TGF (transforming growth factor)- $\beta$  などの増殖因子、VCAM (vascular cell adhesion molecule)-1、ICAM (intercellular adhesion molecule)-1 などの接着因子、ET (endothelin)-1 などの緊張度調節因子、t-PA (tissue-type plasminogen activator) などの血液栓溶因子、NOS (nitric oxide synthase)3, COX (cyclooxygenase)2, SOD (superoxide dismutase) などの

酵素などが報告されている [Molecular Medicine Today, 5, 40 (1999)]。このように、試験管内の再構成系において、ずり応力で応答する遺伝子には、少なくとも血管内の低ずり応力部位でずり応力の変化に伴い発現してくると考えられる動脈硬化誘導因子、ならびに血管内の構成的にずり応力の高い場所で動脈硬化の発症を抑制している分子の大きく二つの特性を持った分子が含まれると考えられる。しかし、ずり応力で発現が変動すると推定された遺伝子のなかで、具体的な遺伝子が同定されたものは一部にしかすぎない。動脈硬化の成因を理解し、予防法ならびに治療法を開発するにはずり応力で応答する未知の遺伝子を明らかにすることが必要である。近年、デファレンシャルディスプレイ法などを利用して、ずり応力で変動する未知の遺伝子の探索が行われたが、数倍程度の変動では遺伝子の取得が難しいこと、偽陽性のクローンの割合が多い等の問題点がある [Nucleic Acids Res., 23, 4520-4523 (1995)]。そのためデファレンシャルディスプレイ法により明らかにされたずり応力で変動する遺伝子の数は多くなかった [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93, 10417-10422 (1996); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94, 9314-9319 (1997); Biochem. Biophys. Res. Comm., 225, 347-351 (1996); Biochem. Biophys. Res. Comm., 246, 881-887 (1998); US patent 5,834,248, (1998); US patent 5,849,578, (1998); US patent 5,882,925, (1999)]。

以上のように、血管内皮細胞に負荷されるずり応力の変化が粥状動脈硬化の局所性発症に関与することが認知されている一方で、その分子機構はほとんどわかっていないのが実状である。しかしながら、ずり応力は *in vivo* において内皮細胞のターンオーバーを減少させる、即ち内皮の細胞死を抑制する方向に働くことが古くから報告されている [Atherosclerosis, 17, 401-417, (1973); Circ. Res., 69, 1557-1565, (1991)]。また、*in vitro* において、TNF- $\alpha$  刺激、過酸化水素刺激、増殖因子枯渇等により誘導された内皮細胞のアポトーシスが、ずり応力負荷により顕著に抑制されることを示す多くの報告がある [J. Exp. Med.,

185, 601-607, (1997)、FEBS Lett., 399, 71-74, (1997)、Arterioscler. Thromb. Vas. Biol., 17, 3588-3592, (1997)、Biochem. Biophys. Res. Commun., 231, 586-590, (1997))。即ち、ずり応力の低い動脈の分岐部、湾曲部においては、アポトーシスが誘導される方向に内皮細胞の形質が変化し、このことが動脈硬化初期病変の局所性を規定する一因であると考えられている。しかしながら現在、内皮細胞のアポトーシスがずり応力負荷により抑制される分子機構、即ちシグナル伝達機構に關与する遺伝子についてはほとんどわかっていない。

血管内皮細胞がずり応力に応答する分子メカニズムを理解することは、動脈硬化を原因とする種々の血管病の発症機構ならびに治療のターゲットを知ることにつながる。そのシグナル伝達機構を知るためには、血管内皮細胞においてずり応力刺激依存的に発現が変動するような遺伝子群を取得することが必要である。

また、血管内皮細胞においてずり応力刺激によりアポトーシスが抑制される分子メカニズムを理解することは、動脈硬化初期病変の局所的形成機構を明らかにし、動脈硬化を原因とする種々の血管病の治療薬を見出すことに繋がる。その分子メカニズムを知るためには、血管内皮細胞においてずり応力刺激依存的に発現が上昇し、アポトーシス抑制活性を有する遺伝子を取得することが必要である。

## 発明の概要

本発明者らは上記問題点を解決すべく鋭意研究し以下の結果を得た。即ち、ずり応力を負荷した培養血管内皮細胞由来のmRNAを鋳型として作製したcDNAライブラリーを、ずり応力を負荷しない内皮細胞より抽出したmRNAで差し引くことにより、ずり応力負荷条件下で発現が上昇する遺伝子が濃縮されたサブトラクションライブラリーを構築した。該サブトラクションライブラリーは、発現量の低い遺伝子が均一化する現象ならび挿入断片のない空のベクターが増加することから、新た

にリバースサブトラクション法を開発し、サブトラクションライブラリーからずり応力で変動する遺伝子を濃縮した第2世代のサブトラクションライブラリーを構築した。該第2世代のサブトラクションライブラリー中に存在するクローンについてランダムにノーザンハイブリダイゼーションを行い、ずり応力負荷により発現が上昇するクローンを多数取得した。該クローンの中にはすでにずり応力で変動することが知られている遺伝子に加えて、動脈硬化の調節に働くと推定される遺伝子、動脈硬化との関係が今まで知られていなかった遺伝子、および新規遺伝子を見出した。さらに該遺伝子がコードするペプチドを見出すことにより、本発明を完成させるに至った。

即ち、本発明は以下の(1)～(76)を提供するものである。

(1) 配列番号143、145、147、149、151、153、155、157、168、170および172で表される塩基配列から選ばれる塩基配列を有するDNA。

(2) 配列番号143、145、149、151、153、155、157、168、170および172で表される塩基配列を有するDNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズするずり応力応答性DNA。

(3) 配列番号147で表される塩基配列を有するDNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズしかつ該DNAと90%以上の相同性を有するずり応力応答性DNA。

(4) 配列番号143、145、149、153、155、157、168、170および172で表わされる塩基配列から選ばれる塩基配列中の連続した5～60塩基と同じ配列を有するDNAまたは該DNAと相補的な配列を有するDNA。

(5) (1)～(4)のいずれかに記載のDNAを用いてずり応力応答性遺伝子のmRNAを検出する方法。

(6) (1)～(4)のいずれかに記載のDNAを含有する、動脈硬化

を原因とする血管病の診断薬。

(7) (1) ~ (4) のいずれかに記載のDNAを用いて動脈硬化の原因遺伝子を検出する方法。

(8) (1) ~ (4) のいずれかに記載のDNAを用いてずり応力応答性遺伝子の転写もしくは翻訳を調節する薬剤をスクリーニングする方法。

(9) (1) ~ (4) のいずれかに記載のDNAを用いて動脈硬化を原因とする血管病の治療薬をスクリーニングする方法。

(10) (1) ~ (4) のいずれかに記載のDNAを含有する、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬。

(11) (1) ~ (4) のいずれかに記載のDNAを含む組換えウイルスベクター。

(12) (1) ~ (4) のいずれかに記載のDNAのセンス鎖と相同な配列からなるRNAを含む組換えウイルスベクター。

(13) 配列番号111、113、115、116、117、119、121、123、125、127、129、130、131、132、133、134、135、137、139および141で表される塩基配列から選ばれる塩基配列を有するDNA。

(14) (13) に記載のDNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズするずり応力応答性DNA。

(15) 配列番号111、113、115、116、117、119、121、123、125、127、129、130、131、132、133、134、135、137、139および141で表わされる塩基配列から選ばれる塩基配列中の連続した5~60塩基と同じ配列を有するDNAまたは該DNAと相補的な配列を有するDNA。

(16) (13) ~ (15) のいずれかに記載のDNAを含有する、動脈硬化を原因とする血管病の診断薬。

(17) (13) ~ (15) のいずれかに記載のDNAを用いる、動脈硬化の原因遺伝子を検出する方法。

(18) (13) ~ (15) のいずれかに記載のDNAを用いてずり応力応答性遺伝子の転写もしくは翻訳を調節する薬剤をスクリーニングする方法。

(19) (13) ~ (15) のいずれかに記載のDNAを用いて動脈硬化を原因とする血管病の治療薬をスクリーニングする方法。

(20) 配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107および109で表される塩基配列から選ばれる塩基配列を有するDNAを用いて、ずり応力応答性遺伝子のmRNAを検出する方法。

(21) 配列番号7で表される塩基配列を有するDNA、または配列番号7で表される塩基配列中の連続した5~60塩基と同じ配列を有するDNAを用いて、配列番号7で表される塩基配列を有するDNAの内在性の転写量を検出することにより細胞のアポトーシス感受性を同定する方法。

(22) 配列番号7で表される塩基配列を有するDNAまたは配列番号7で表される塩基配列中の連続した5~60塩基と同じ配列を有するDNA、あるいはこれらの各DNAの塩基配列に相補的な塩基配列を有するアンチセンスDNAを用いて、配列番号7で表される塩基配列を有するDNAの内在性の転写もしくは翻訳を調節することにより細胞のアポトーシスを抑制または促進する方法。

(23) 配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、



107 および 109 で表される塩基配列から選ばれる塩基配列を有する DNA を含有する、動脈硬化を原因とする血管病の診断薬。

(24) 配列番号 7 で表される塩基配列を有する DNA、または配列番号 7 で表される塩基配列中の連続した 5～60 塩基と同じ配列を有する DNA を含有する、細胞のアポトーシス感受性を同定する薬剤。

(25) 配列番号 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107 および 109 で表される塩基配列から選ばれる塩基配列を有する DNA を用いて、ずり応力応答性遺伝子の転写もしくは翻訳を調節する薬剤をスクリーニングする方法。

(26) 配列番号 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107 および 109 で表される塩基配列から選ばれる塩基配列を有する DNA を用いて、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬をスクリーニングする方法。

(27) 配列番号 7 で表される塩基配列を有する DNA の内在性の転写もしくは翻訳を調節することにより細胞のアポトーシスを抑制または促進する薬剤を、配列番号 7 で表される塩基配列を有する DNA または配列番号 7 で表される塩基配列中の連続した 5～60 塩基と同じ配列を有する DNA を用いてスクリーニングする方法。

(28) 配列番号 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、

43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107および109で表される塩基配列から選ばれる塩基配列を有するDNAを含有する、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬。

(29) 配列番号7で表される塩基配列を有するDNAまたは配列番号7で表される塩基配列中の連続した5～60塩基と同じ配列を有するDNA、あるいはこれらの各DNAの塩基配列に相補的な塩基配列を有するアンチセンスDNAを含有する、細胞のアポトーシスを抑制または促進する薬剤。

(30) 配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107および109で表される塩基配列から選ばれる塩基配列を有するDNAを含む組換えウイルスベクター。

(31) 配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107および109で表される塩基配列から選ばれる塩基配列を有するDNAのセンス鎖と相同な配列からなるRNAを含む組換えウイルスベクター。

(32) (30) または (31) に記載の組換えウイルスベクターを含有する、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬。

(33) 配列番号7で表される塩基配列を有するDNAを含む組換えウ

イルスベクターまたは配列番号 7 で表される塩基配列を有する DNA のセンス鎖と相同な配列からなる RNA を含む組換えウイルスベクターを用いて細胞のアポトーシスを抑制する方法。

(34) 配列番号 7 で表される塩基配列を有する DNA を含む組換えウイルスベクターまたは配列番号 7 で表される塩基配列を有する DNA のセンス鎖と相同な配列からなる RNA を含む組換えウイルスベクターを用いて細胞のアポトーシスを抑制または促進する薬剤をスクリーニングする方法。

(35) 配列番号 144、146、148、150、152、154、156、158、169、171 および 173 で表されるアミノ酸配列から選ばれるアミノ酸配列を有する蛋白質。

(36) (35) に記載の蛋白質の有するアミノ酸配列とは 1 以上のアミノ酸が欠失、置換または付加したアミノ酸配列からなり、かつ動脈硬化病変の形成に関与する活性を有する蛋白質。

(37) (35) または (36) に記載の蛋白質をコードする DNA。

(38) (1) ~ (4) および (37) のいずれかに記載の DNA をベクターに組み込んで得られる組換え体 DNA。

(39) (38) に記載の組換え体 DNA を宿主細胞に導入して得られる形質転換体。

(40) (39) に記載の形質転換体を培地に培養し、培養液中に (35) または (36) に記載の蛋白質を生成蓄積させ、該培養物から該蛋白質を採取することを特徴とする蛋白質の製造方法。

(41) (39) に記載の形質転換体を培地に培養し、該培養物を用いて動脈硬化を原因とする血管病の治療薬をスクリーニングする方法。

(42) (35) または (36) に記載の蛋白質を用いて、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬をスクリーニングする方法。

(43) (35) または (36) に記載の蛋白質を生産する組換えウイルスベクター。

(44) (43) に記載の組換えウイルスベクターを含有する、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬。

(45) (35) または (36) に記載の蛋白質を認識する抗体。

(46) (45) に記載の抗体を用いる (35) または (36) に記載の蛋白質の免疫学的検出方法。

(47) (45) に記載の抗体を用いて、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬をスクリーニングする方法。

(48) (45) に記載の抗体を用いて、ずり応力応答性遺伝子の転写もしくは翻訳を調節する薬剤をスクリーニングする方法。

(49) (45) に記載の抗体を含有する、動脈硬化を原因とする血管病の診断薬。

(50) (45) に記載の抗体を含有する、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬。

(51) (45) に記載の抗体と放射性同位元素、蛋白質または低分子の薬剤とを結合させた融合抗体を動脈硬化巣へ誘導するドラッグデリバリー法。

(52) 配列番号 112、114、118、120、122、124、126、128、136、138、140 または 142 で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗体。

(53) (52) に記載の抗体を用いて、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬をスクリーニングする方法。

(54) (52) に記載の抗体を用いて、ずり応力応答性遺伝子の転写もしくは翻訳を抑制する薬剤をスクリーニングする方法。

(55) (52) に記載の抗体を含有する、動脈硬化を原因とする血管病の診断薬。

(56) (52) に記載の抗体を含有する、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬。

(57) (52) に記載の抗体と放射性同位元素、蛋白質または低分子

の薬剤とを結合させた融合抗体を動脈硬化巣へ誘導するドラッグデリバリー法。

(58) 配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質と特異的に結合し細胞のアポトーシスを抑制または促進する薬剤を、配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を用いてスクリーニングする方法。

(59) 配列番号7で表される塩基配列を有するDNA、または配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質をコードするDNAをベクターに組み込んで得られる組換え体DNAを、宿主細胞に導入して得られる形質転換体を培地に培養し、該培養物を用いて細胞のアポトーシスを抑制または促進する薬剤をスクリーニングする方法。

(60) 配列番号2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108および110で表されるアミノ酸配列からなる群から選ばれるアミノ酸配列を有する蛋白を生産する組換えウイルスベクター。

(61) (60)に記載の組換えウイルスベクターを含有する、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬。

(62) 配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を生産する組換えウイルスベクターを用いて、細胞のアポトーシスを抑制する方法。

(63) 配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を生産する組換えウイルスベクターを含有する、細胞のアポトーシスを抑制する薬剤。

(64) 配列番号2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、

86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108または110で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗体を用いて、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬をスクリーニングする方法。

(65) 配列番号2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108または110で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗体を用いて、ずり応力応答性遺伝子の転写もしくは翻訳を抑制または促進する薬剤をスクリーニングする方法。

(66) 配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗体を用いて、細胞のアポトーシスを調節する方法。

(67) 配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗体を用いて、細胞のアポトーシスを調節する薬剤をスクリーニングする方法。

(68) 配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗体を用いて、配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質の発現量を検出することにより細胞のアポトーシス感受性を同定する方法。

(69) 細胞が血管内皮細胞である(21)、(22)、(27)、(33)、(34)、(58)、(59)、(62)、(66)、(67)、または(68)のいずれかに記載の方法。

(70) 配列番号2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、

106、108または110で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗体を含有する、動脈硬化を原因とする血管病の診断薬。

(71) 配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗体を含有する、細胞のアポトーシス感受性を同定する薬剤。

(72) 配列番号2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108または110で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗体を含有する、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬。

(73) 配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗体を含有する、細胞のアポトーシスを調節する薬剤。

(74) (27)、(34)、(58)、(59)または(67)のいずれかに記載の方法により得られる、細胞のアポトーシスを抑制または促進する薬剤。

(75) 細胞が血管内皮細胞である(24)、(29)、(63)、(71)、(73)、または(74)のいずれかに記載の薬剤。

(76) 配列番号2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108または110で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗体と放射性同位元素、蛋白質または低分子の薬剤とを結合させた融合抗体を動脈硬化巣へ誘導するドラッグデリバリー法。

本明細書中で使用する「調節する」という用語は、抑制または促進のいずれかの作用を意味する。また「薬剤」とは、蛋白質、核酸を含む任

意の分子量のすべての物質を指す。

本発明のDNAは動脈硬化に関連するずり応力応答性DNAであり、例えば、配列番号143、145、147、149、151、153、155、157、168、170および172で表される塩基配列から選ばれる塩基配列を有するDNA、および該DNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつずり応力の負荷に対して発現量に変化するDNAをあげることができる。

上記の配列番号143、145、147、149、151、153、155、157、168、170および172で表される塩基配列から選ばれる塩基配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするDNAとは、配列番号143、145、147、149、151、153、155、157、168、170および172で表される塩基配列から選ばれる塩基配列を有するDNAをプローブとして、コロニー・ハイブリダイゼーション法、ブランク・ハイブリダイゼーション法あるいはサザンブロットハイブリダイゼーション法等を用いることにより得られるDNAを意味し、具体的には、コロニーあるいはブランク由来のDNAを固定化したフィルターを用いて、0.7～1.0MのNaCl存在下、65℃でハイブリダイゼーションを行った後、0.1倍～2倍濃度のSSC溶液(1倍濃度のSSC溶液の組成は、150mM塩化ナトリウム、15mMクエン酸ナトリウムよりなる)を用い、65℃条件下でフィルターを洗浄することにより同定できるDNAをあげることができる。

ハイブリダイゼーションは、Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Second Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989) (以下、モレキュラー・クローニング 第2版と略記する)、Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons (1987-1997) (以下、カレント・プロトコールズ・イン・モレキュラー・バイオロジーと略記する)、DNA Cloning 1: Core Techniques, A Practical Approach, Second Edition, Oxford University (1995)等に記載されている方法に準じて行うことが



できる。ハイブリダイズ可能なDNAとして具体的には、配列番号143、145、147、149、151、153、155、157、168、170および172で表される塩基配列から選ばれる塩基配列と少なくとも60%以上の相同性を有するDNA、好ましくは80%以上の相同性を有するDNA、更に好ましくは90%以上、最も好ましくは95%以上の相同性を有するDNAをあげることができる。

更に、本発明のDNAとして、本発明のDNAの一部の配列を有するオリゴヌクレオチドおよびアンチセンス・オリゴヌクレオチドも含まれる。該オリゴヌクレオチドとして、例えば、配列番号143、145、147、149、151、153、155、157、168、170および172で表される塩基配列から選ばれる塩基配列中の連続した5～60残基、好ましくは10～40残基の塩基配列と同じ配列を有するオリゴヌクレオチドをあげることができ、アンチセンス・オリゴヌクレオチドとして、例えば、該オリゴヌクレオチドのアンチセンス・オリゴヌクレオチドをあげることができる。

本発明の蛋白質として、動脈硬化に関連する活性を有する蛋白質をあげることができ、具体的には、配列番号144、146、148、150、152、154、156、158、169、171および173で表されるアミノ酸配列から選ばれるアミノ酸配列を有する蛋白質、または該蛋白質の有するアミノ酸配列とは1以上のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加したアミノ酸配列からなり、かつ動脈硬化病変の形成に関与する活性を有する蛋白質をあげることができる。

配列番号144、146、148、150、152、154、156、158、169、171および173で表されるアミノ酸配列から選ばれるアミノ酸配列を有する蛋白質のアミノ酸配列とは1以上のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加したアミノ酸配列からなり、かつ動脈硬化病変の形成に関与する活性を有する蛋白質は、モレキュラー・クローニング 第2版、カレント・プロトコールズ・イン・モレキュラー・バイオ

ロジー、Nucleic Acids Research, 10, 6487 (1982)、Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 79, 6409(1982)、Gene, 34, 315 (1985)、Nucleic Acids Research, 13, 4431 (1985)、Proc. Natl. Acad. Sci USA, 82, 488 (1985)等に記載の方法に準じて調製することができる。

また、本発明者らは、取得した血管内皮細胞においてずり応力負荷により発現上昇する多数の遺伝子の中から、F a sを介したアポトーシスを抑制することが報告されている脳特異的な遺伝子、L F G ( L i f e g u a r d ) [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 22, 12673-12678, (1999)]と相同性を有する、A 4 R S - 0 4 1を見出した。本発明者らは、まずA 4 R S - 0 4 1の塩基配列の解析から、A 4 R S - 0 4 1は、L F Gと約50%の同一性を有するものの、アミノ末端側の約3分の1はほとんど相同性が見られず、全く別の遺伝子であることを見出した。さらに、A 4 R S - 0 4 1が血管内皮細胞をはじめとする種々の組織で広く発現しているのに対し、L F Gは脳で高発現しているが血管内皮細胞での発現が見られず、組織での発現プロファイルが両者で大きく異なることを見出した。さらに、A 4 R S - 0 4 1を安定に高発現する形質転換細胞を作製することで、A 4 R S - 0 4 1がF a sを介したアポトーシスを抑制することを見出し、A 4 R S - 0 4 1がずり応力による血管内皮細胞のアポトーシスを抑制する鍵となる分子であることを突き止め、本発明を完成させるに至った。

#### 図面の簡単な説明

図1は、ずり応力刺激により発現上昇を示す遺伝子のノーザン解析の結果である。レーン1～41はそれぞれ、A 4 R S - 0 1 6、- 0 2 6、- 0 4 0、- 0 4 1、- 0 6 3、- 0 9 6、- 1 1 6、- 1 2 6、- 1 3 1、- 1 4 8、- 1 5 4、- 1 7 4、- 1 7 5、- 1 9 4、- 1 9 7、- 2 6 0、- 2 7 1、- 3 0 7、- 3 5 5、- 3 8 9、- 3 9 1、- 4 2 3、- 4 3 1、- 4 5 3、- 4 9 2、- 5 0 7、- 5 1 4、- 5 2 3、

-544、-547、-557、-577、-588、-602、-608、-612、-625、-666、-668、-674、-682 についてのずり応力依存的発現上昇を示す。それぞれのプロットにおいて、左側のレーンにはずり応力を負荷していない（刺激時間0時間）H U V E C由来の全RNAを4  $\mu$ g、右側のレーンにはずり応力を負荷したH U V E C由来の全RNA（刺激時間0.5、1、1.5、2、3、4、6、10、20時間の全RNAを等量ずつ混合したもの）を4  $\mu$ g泳動した。

図2は、ずり応力刺激により発現上昇を示す遺伝子のノーザン解析の結果である。レーン42～83はそれぞれ、A4RS-751、-781、-784、-817、-818、-914、-929、-935、-938、-939、-945、-947、-948、-949、-011、-115、-143、-171、-193、-280、-402、-533、-604、-615、-619、-626、-676、-679、-737、-780、-826、-916、-933、-943、-002、-049、-230、-239、-242、-491、-578、-829についてのずり応力依存的発現上昇を示す。それぞれのプロットにおいて、左側のレーンにはずり応力を負荷していない（刺激時間0時間）H U V E C由来の全RNAを4  $\mu$ g、右側のレーンにはずり応力を負荷したH U V E C由来の全RNA（刺激時間0.5、1、1.5、2、3、4、6、10、20時間の全RNAを等量ずつ混合したもの）を4  $\mu$ g泳動した。

図3は、ずり応力刺激により発現する遺伝子の発現の経時的変化を示すノーザンプロットによる解析結果である。レーン1～17はそれぞれA4RS-016、-041、-063、-096、-116、-260、-271、-307、-389、-391、-602、-784、-115、-143、-193、-280、-402についてのずり応力依存的発現上昇を示す。それぞれのプロットにおいて左から、ずり応力負荷時間0、0.5、1、1.5、2、3、4、6、10、20時間のH

U V E C 由来の全 R N A を 4  $\mu$  g 泳動した。

図 4 は、ずり応力刺激により発現する遺伝子の発現の経時的変化を示すノーザンブロッティングによる解析結果である。レーン 18 ~ 28 はそれぞれ A 4 R S - 6 0 4、- 6 2 6、- 9 1 6、- 0 0 2、- 0 4 9、- 2 3 0、- 2 3 9、- 2 4 2、- 4 9 1、- 5 7 8、- 8 2 9 についてのずり応力依存的発現上昇を示す。それぞれのプロットにおいて左から、ずり応力負荷時間 0、0.5、1、1.5、2、3、4、6、10、20 時間の H U V E C 由来の全 R N A を 4  $\mu$  g 泳動した。

図 5 は、動物細胞発現用プラスミド p A M o - 0 0 2 の構築を示す。

図 6 A および図 6 B は、A 4 R S - 0 4 1 のアポトーシス抑制活性を示した図である。図 6 A は、抗 F a s モノクローナル抗体濃度を 1 0 0 n g / m l で固定した場合の経時変化、図 6 B は、刺激時間を 3 6 時間で固定した場合の、抗 F a s モノクローナル抗体濃度依存性を示している。●は、A 4 R S - 0 4 1、■は G F P を導入した H e L a 細胞を示している。

図 7 A および図 7 B は A 4 R S - 0 4 1 の発現分布を示した図である。図 7 A は、ヒト正常組織における A 4 R S - 0 4 1 の発現をノーザンブロットにより解析した結果を示した図である。図 7 B は、ヒト血管内皮細胞、およびヒト脳における A 4 R S - 0 4 1、L F G の発現を R T - P C R 法により解析した結果を示した図である。

図 8 は、A 4 R S - 0 4 1 と L F G のアミノ酸配列の相同性を示した図である。

#### 発明の詳細な説明

以下に本発明を詳細に説明する。本発明の D N A を調製するに際して用いられる細胞としては、ずり応力の負荷に対して応答性を示すものであれば特に限定されないが、接着系の細胞が好ましく、例えば血管内皮細胞があげられ、特に好ましくはヒト血管内皮細胞が例示される。さら

に好ましくは、ヒトさい帯静脈血管内皮細胞 (H U V E C) があげられる。この血管内皮細胞はヒトさい帯より、細胞、20, 329(1988)または Human Cell, 1, 188(1988)に記載の方法に従って容易に分離できる。また、分離済みの2次培養細胞を入手し、利用することも可能である。血管内皮細胞の継代数は血管内皮細胞としての性質を保持するものであれば良く、好ましくは20継代以内のものがあげられる。

細胞の培養に用いる培養液は、通常の公知の組成に従えばよく、例えば、血管内皮細胞の場合には、ウシなどの動物の血清を0~20%添加した細胞培養用培地を用いることが好ましく、さらに好ましくはE-GM培地(2%ウシ胎児血清含有、倉敷紡績社製)あるいはM199培地にウシ胎児血清を20%添加したものが例示される。細胞の増殖を良くするために培養液中に ECGS(Endothelial cell growth supplement)、EGF(Epidermal growth factor)、あるいは basic FGF(Fibroblast growth factor)等の細胞増殖因子を添加してもよい。培地にデキストラン等を添加し、培養液の粘性を上昇させることにより、培養細胞に高い張り応力を負荷することもできる。

張り応力を負荷することができる培養装置としては、マイクロキャリア型 [Am. J. Physiol., 259, H804 (1990)]、回転円盤型 [Biorheology, 25, 461 (1988)]、平行平板型 [Biotechnol., Bioeng., 27, 1021 (1985)] 等が利用できる。

張り応力負荷において、血管内皮細胞の培養方法は特に限定されるものではないが、例えば、以下に示す方法が例示される。マイクロキャリアに血管内皮細胞を接着させ、スピナーフラスコ内で培地に懸濁する。培養温度は細胞が培養可能な温度であればいずれの温度でもよいが、37℃が好ましい。培養は、5%の二酸化炭素ガスを満たしたふ卵器内に行なうことが好ましい。取得する細胞数は特に限定されないが、RNA抽出が可能な数であればよく、通常の培養で取得できる程度の数为例示され、好ましくは $1 \times 10^6$ 個以上である。培養時間は特定されるも

のではないが、ずり応力を負荷していない培養時に比較して明らかに遺伝子発現が変化している培養時間が好ましい。特に細胞の生存状態が良い培養時間が好ましく、具体的には4時間以上24時間以内があげられる。

ずり応力を負荷された血管内皮細胞からの全RNAの調製方法としては、チオシアン酸グアニジントリフルオロ酢酸セシウム法 [Methods in Enzymol., 154, 3(1987)] 等をあげることができる。

全RNAからポリ(A)+RNAを調製する方法としては、オリゴ(dT)固定化セルロースカラム法(モレキュラー・クローニング 第2版)等をあげることができる。

更に、ファースト・トラック・mRNA・アイソレーション・キット(Fast Track mRNA Isolation Kit; Invitrogen 社製)、クイック・プレップ・mRNA・ピュリフィケーション・キット(Quick Prep mRNA Purification Kit; Amersham Pharmacia Biotech 社製)等のキットを用いてmRNAを調製することもできる。

以下にcDNAライブラリーの作製方法について述べる。cDNAライブラリー作製法としては、モレキュラー・クローニング 第2版やカレント・プロトコールズ・イン・モレキュラー・バイオロジー、DNA Cloning 1: Core Techniques, A Practical Approach, Second Edition, Oxford University Press (1995)等に記載された方法、あるいは市販のキット、例えばスーパースクリプト・プラスミド・システム・フォー・cDNA・シンセシス・アンド・プラスミド・クローニング(SuperScript Plasmid System for cDNA Synthesis and Plasmid Cloning; Life Technologies 社製)やザップー cDNA・シンセシス・キット(ZAP-cDNA Synthesis Kit; Stratagene 社製)を用いる方法などがあげられる。

cDNAライブラリーを作製するためのクローニングベクターとしては、大腸菌K12株中で自立複製できるものであれば、ファージベクター、プラスミドベクター等いずれでも使用できる。具体的には、ZAP

Express [Stratagene 社製、Strategies, 5, 58 (1992)]、pBluescript II SK(+) [Nucleic Acids Res., 17, 9494 (1989)]、 $\lambda$  zap II(Stratagene 社製)、 $\lambda$  gtl0、 $\lambda$  gtl1 [DNA Cloning, A Practical Approach, 1, 49 (1985)]、 $\lambda$  BlueMid (Clontech 社製)、 $\lambda$  ExCell (Amersham Pharmacia Biotech 社製)、pT7T318U (Amersham Pharmacia Biotech 社製)、pcD2 [Mol. Cell. Biol., 3, 280 (1983)]、pUC18 [Gene, 33, 103 (1985)]等をあげることができる。

cDNAを組み込んだベクターを導入する大腸菌としては、大腸菌に属する微生物であればいずれでも用いることができる。具体的には、Escherichia coli XL1-Blue MRF' [Stratagene 社製、Strategies, 5, 81 (1992)]、Escherichia coli C600[Genetics, 39, 440 (1954)]、Escherichia coli Y1088[Science, 222, 778 (1983)]、Escherichia coli Y1090[Science, 222, 778 (1983)]、Escherichia coli NM522 [J. Mol. Biol., 166, 1 (1983)]、Escherichia coli K802 [J. Mol. Biol., 16, 118 (1966)]、Escherichia coli JM105 [Gene, 38, 275 (1985)]等を用いることができる。

このcDNAライブラリーはずり応力を負荷した血管内皮細胞の特徴を有していることから、生体内血管のずり応力変動部位に起こる病変、具体的には動脈硬化巣の形成等に関与する遺伝子のクローニング、該遺伝子の発現をコントロールすることによる医薬品開発等に有用である。また、このcDNAライブラリーは他の種の細胞、具体的にはずり応力の負荷していない静置培養した血管内皮細胞由来のmRNAを鋳型として作製したcDNAライブラリー等とは、その含有する遺伝子の種類や含有量が異なるため、その差を指標として前述の動脈硬化巣の形成に関与する遺伝子あるいはそれがコードする蛋白質を単離することが可能である。

作製したcDNAライブラリーから、ずり応力負荷により発現が上昇する遺伝子を濃縮する方法として、サブトラクション法 [Proc. Natl.

Acad. Sci. USA, 88, 2825(1991)] やデファレンシャル・ハイブリダイゼーション法 [J. Biol. Chem., 265, 2973(1990)] 等の方法を利用することができる。

上記方法により遺伝子が濃縮されたサブトラクションライブラリーから、発現特異性、即ちずり応力負荷により発現が上昇するクローンを選択する方法として、ノーザンハイブリダイゼーション法 [モレキュラー・クローニング 第2版]、RT (reverse-transcribed) - PCR法 [カレント・プロトコールズ・イン・モレキュラー・バイオロジー] などがあげられる。

上記の方法で選択された、ずり応力応答性クローンに関して、通常用いられる塩基配列解析方法、例えばサンガー (Sanger) らのジデオキシ法 [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 74, 5463 (1977)] あるいは 373A・DNAシークエンサー (Perkin Elmer 社製) 等の塩基配列分離装置を用いて分析することにより、該DNAの塩基配列を決定する。

上記方法で決定された塩基配列の新規性は、blast等の相同性検索プログラムを用いて、GenBank、EMBLおよびDDBJなどの塩基配列データベースを検索することにより、データベース中の塩基配列と一致すると考えられるような明らかな同一性を示す塩基配列がないことにより確認できる。

上述の方法で得られたDNAが、ずり応力関連mRNAに対応するcDNAの部分DNAであった場合には、上述の方法で得られたDNAをプローブとして、cDNAライブラリーから完全長cDNAを含むクローンを選択し直すことができる。

cDNAライブラリーからのcDNAクローンの選択としては、アイソトープあるいはジゴキシゲニン (digoxigenin) 標識したプローブを用いたコロニー・ハイブリダイゼーション法あるいはブランク・ハイブリダイゼーション法 (サンプルックら、モレキュラー・クローニング 第2版(1989年)) により選択することができる。



上記のようにして取得される、新規な塩基配列を有するずり応力応答性遺伝子の完全長 cDNA として、例えば、配列番号 143、145、147、149、151、153、155、157、168、170 および 172 で表される塩基配列を有する DNA 等をあげることができる。

以上のようにして、一旦ずり応力関連遺伝子の完全長 cDNA が取得されその塩基配列が決定された後は、塩基配列に基づいたプライマーを調製し、mRNA から合成した cDNA あるいは cDNA ライブラリーを鋳型として、PCR 法 [PCR Protocols, Academic Press (1990)] により目的とする DNA を取得することができる。また、決定された DNA の塩基配列に基づいて、DNA 合成機で化学合成することにより目的とする DNA を調製することもできる。DNA 合成機としては、フォスフォアミダイト法を利用した Perkin Elmer 社製の DNA 合成機モデル 392 等をあげることができる。

上記 DNA および DNA 断片の塩基配列情報により、常法あるいは DNA 合成機により、本発明の DNA の一部の配列を有するオリゴヌクレオチドおよびアンチセンス・オリゴヌクレオチドを調製することができる。

該オリゴヌクレオチドまたはアンチセンス・オリゴヌクレオチドとして、例えば、検出したい mRNA の一部の塩基配列において、5' 末端側の塩基配列に相当するセンスプライマー、3' 末端側の塩基配列に相当するアンチセンスプライマー等をあげることができる。ただし、mRNA においてウラシルに相当する塩基は、オリゴヌクレオチドプライマーにおいてはチミジンとなる。センスプライマーおよびアンチセンスプライマーとしては、両者の融解温度 ( $T_m$ ) および塩基数が極端に変わることのないオリゴヌクレオチドで、10～40 塩基数のものが好ましい。

また、本発明においては、該ヌクレオチドの誘導体も用いることができ、例えば、該ヌクレオチドのメチル体やフォスフォチオエート体をあ

げることができる。

以下に、動脈硬化病変の形成に関与する活性を有する蛋白質の製造法について述べる。

上述の方法により取得したずり応力応答性遺伝子の cDNA は、動脈硬化病変の形成に関与する活性を有する蛋白質をコードしている。

動脈硬化の病変に関与する活性とは、動脈硬化の発症を調節する活性、好ましくは動脈硬化の発症を予防する活性、を意味し、例えば、限定するものではないが、つぎのようなものをあげることができる。

低密度リポ蛋白 (LDL) の血管内皮への取り込みの調節、酸化 LDL の血管内皮への取り込みの調節、血管内皮細胞での LDL 受容体の発現調節、血管内皮細胞での酸化 LDL の産生の調節、血管内皮でのスカベンジャー受容体の発現調節、血管へのリンパ球の浸潤の調節、血管内皮細胞においてリンパ球の血管への浸潤を促進する細胞表面接着分子の発現調節、血管内皮細胞で生産される血管平滑筋の増殖の調節、血管内皮細胞のアポトーシスの調節、等の活性をあげることができる。

本発明の DNA および蛋白質は、血管内皮細胞においてずり応力依存的に発現が上昇するものとして見出されたが、発明の背景の項で記載したとおり、一般に動脈硬化症はずり応力が低く、流れの剥離や停滞または渦などの乱流が起き易い場所で多発することが知られていることから、本発明の DNA および蛋白質は特に、動脈硬化またはそれを原因とする種々の血管病、例えば非限定的な例としての心不全、PTCA 後の再狭窄、高血圧など、を治療または予防するために有用である。

完全長 cDNA をもとに、必要に応じて、該蛋白質をコードする部分を含む適当な長さの DNA 断片を調製する。

該 DNA 断片、あるいは完全長 cDNA を発現ベクター内のプロモーターの下流に挿入することにより、該蛋白質の発現プラスミドを造成する。

該発現プラスミドを、該発現ベクターに適合した宿主細胞内に導入す

る。

宿主細胞としては、目的とするDNAを発現できるものは全て用いることができ、例えば、エシェリヒア(Escherichia)属、セラチア(Serratia)属、コリネバクテリウム(Corynebacterium)属、ブレビバクテリウム(Brevibacterium)属、シュードモナス(Pseudomonas)属、バチルス(Bacillus)属、ミクロバクテリウム(Microbacterium)属等に属する細菌、クルイベロミセス(Kluyveromyces)属、サッカロマイセス(Saccharomyces)属、シゾサッカロマイセス(Shizosaccharomyces)属、トリコスポロン(Trichosporon)属、シワニオミセス(Schawnniomyces)属等に属する酵母や動物細胞、昆虫細胞等を用いることができる。

発現ベクターとしては、上記宿主細胞において自立複製可能なしは染色体中への組込みが可能で、ずり応力応答性DNAを転写できる位置にプロモーターを含有しているものが用いられる。

細菌等を宿主細胞として用いる場合は、ずり応力応答性DNA発現ベクターは該細菌中で自立複製可能であると同時に、プロモーター、リボソーム結合配列、ずり応力応答性DNAおよび転写終結配列より構成された組換えベクターであることが好ましい。プロモーターを制御する遺伝子が含まれていてもよい。

発現ベクターとしては、例えば、pBTrp2、pBTac1、pBTac2 (いずれもベーリンガーマンハイム社より市販)、pKK233-2 (Amersham Pharmacia Biotech 社製)、pSE280 (Invitrogen 社製)、pGEMEX-1 (Promega 社製)、pQE-8 (QIAGEN 社製)、pKYP10 [特開昭 58-110600]、pKYP200 [Agricultural Biological Chemistry, 48, 669 (1984)]、pLSA1 [Agric. Biol. Chem., 53, 277 (1989)]、pGEL1 [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82, 4306 (1985)]、pBluescript II SK(-) (Stratagene 社製)、pGEX (Amersham Pharmacia Biotech 社製)、pET-3 (Novagen 社製)、pTerm2 (USP4686191、USP4939094、USP5160735)、pSupex、pUB110、pTP5、pC194、pEG400 [J. Bacteriol., 172, 2392 (1990)] 等を例示することができる。

プロモーターとしては、宿主細胞中で発現できるものであればいかなるものでもよい。例えば、trp プロモーター (P trp)、lac プロモーター (P lac)、P<sub>L</sub> プロモーター、P<sub>R</sub> プロモーター、T7 プロモーター等の大腸菌やファージ等に由来するプロモーター、SP01 プロモーター、SP02 プロモーター、penP プロモーター等をあげることができる。また P trp を2つ直列させたプロモーター (P trp x 2)、tac プロモーター、letI プロモーター [Gene, 44, 29 (1986)]、lacT7 プロモーターのように人為的に設計改変されたプロモーター等も用いることができる。

リボソーム結合配列としては、宿主細胞中で発現できるものであればいかなるものでもよいが、シャインーダルガノ (Shine-Dalgarno) 配列と開始コドンとの間を適当な距離 (例えば6～18塩基) に調節したプラスミドを用いることが好ましい。

本発明のずり応力応答性DNAの蛋白質をコードする部分の塩基配列を、宿主の発現に最適なコドンとなるように、塩基を置換することにより、目的とする蛋白質の生産率を向上させることができる。

本発明のずり応力応答性DNAの発現には転写終結配列は必ずしも必要ではないが、好適には構造遺伝子直下に転写終結配列を配置することが望ましい。

宿主細胞としては、エシェリヒア属、セラチア属、コリネバクテリウム属、ブレヴィバクテリウム属、シュードモナス属、バチルス属等に属する微生物、例えば、Escherichia coli XL1-Blue、Escherichia coli XL2-Blue、Escherichia coli DH1、Escherichia coli MC1000、Escherichia coli KY3276、Escherichia coli W1485、Escherichia coli JM109、Escherichia coli HB101、Escherichia coli No.49、Escherichia coli W3110、Escherichia coli NY49、Bacillus subtilis、Bacillus amyloliquefaciens、Brevibacterium ammoniagenes、Brevibacterium immariophilum ATCC14068、Brevibacterium saccharolyticum ATCC14066、Corynebacterium glutamicum ATCC13032、Corynebacterium glutamicum

ATCC14067、Corynebacterium glutamicum ATCC13869、Corynebacterium acetoacidophilum ATCC13870、Microbacterium ammoniaphilum ATCC15354、Pseudomonas sp. D-0110 等をあげることができる。

組換えベクターの導入方法としては、上記宿主細胞へDNAを導入する方法であればいずれも用いることができ、例えば、カルシウムイオンを用いる方法〔Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 69, 2110 (1972)〕、プロトプラスト法〔特開昭 63-248394、または Gene, 17, 107 (1982)や Molecular & General Genetics, 168, 111 (1979)〕に記載の方法等をあげることができる。

酵母を宿主細胞として用いる場合には、発現ベクターとして、例えば、Y E p 1 3 (ATCC37115)、Y E p 2 4 (ATCC37051)、Y C p 5 0 (ATCC37419)、p H S 1 9、p H S 1 5 等を例示することができる。

プロモーターとしては、酵母中で発現できるものであればいかなるものでもよく、例えば、P H O 5 プロモーター、P G K プロモーター、G A P プロモーター、A D H プロモーター、g a l 1 プロモーター、g a l 1 1 0 プロモーター、ヒートショック蛋白質プロモーター、M F  $\alpha$  1 プロモーター、C U P 1 プロモーター等をあげることができる。

宿主細胞としては、サッカロミセス・セレビシエ (Saccharomyces cerevisiae)、シゾサッカロミセス・ポンベ (Schizosaccharomyces pombe)、クリュイベロミセス・ラクチス (Kluyveromyces lactis)、トリコスボロン・プルランス (Trichosporon pullulans)、シュワニオミセス・アルビウス (Schwanniomyces alluvius) 等をあげることができる。

組換えベクターの導入方法としては、酵母にDNAを導入する方法であればいずれも用いることができ、例えば、エレクトロポレーション法〔Methods. Enzymol., 194, 182 (1990)〕、スフェロプラスト法〔Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 75, 1929 (1978)〕、酢酸リチウム法〔J. Bacteriol., 153, 163 (1983)〕、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 75, 1929 (1978)に記載の方法等をあげることができる。

動物細胞を宿主細胞として用いる場合には、発現ベクターとして、例えば、p c D N A 1、p c D M 8 (フナコシ社製)、p A G E 1 0 7 [特開平 3-22979; Cytotechnology, 3, 133 (1990)]、p A S 3 - 3 (特開平 2-227075)、p C D M 8 [Nature, 329, 840 (1987)]、p c D N A I / A m p (Invitrogen 社製)、p R E P 4 (I n v i t r o g e n 社製)、p A G E 1 0 3 [J. Biochem., 101, 1307 (1987)]、p A G E 2 1 0 等を例示することができる。

プロモーターとしては、動物細胞中で発現できるものであればいずれも用いることができ、例えば、サイトメガロウイルス (ヒト C M V) の I E (immediate early) 遺伝子のプロモーター、S V 4 0 の初期プロモーター、レトロウイルスのプロモーター、メタロチオネインプロモーター、ヒートショック蛋白質プロモーター、S R  $\alpha$  プロモーター等をあげることができる。また、ヒト C M V の I E 遺伝子のエンハンサーをプロモーターと共に用いてもよい。

宿主細胞としては、ヒトの細胞であるナマルバ (Namalwa) 細胞、サルの細胞である C O S 細胞、チャイニーズ・ハムスターの細胞である C H O 細胞、H B T 5 6 3 7 [特開昭 63-299] 等をあげることができる。

動物細胞への組換えベクターの導入法としては、動物細胞に D N A を導入できるいかなる方法も用いることができ、例えば、エレクトロポレーション法 [Cytotechnology, 3, 133 (1990)]、リン酸カルシウム法 (特開平 2-227075)、リポフェクション法 [Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 84, 7413 (1987)]、Virology, 52, 456 (1973) に記載の方法等を用いることができる。形質転換体の取得および培養は、特開平 2 - 2 2 7 0 7 5 号公報あるいは特開平 2 - 2 5 7 8 9 1 号公報に記載されている方法に準じて行なうことができる。

昆虫細胞を宿主として用いる場合には、例えばバキュロウイルス・エクスプレッション・ベクターズ、ア・ラボラトリー・マニュアル (Baculovirus Expression Vectors, A Laboratory Manual)、カレント・

プロトコールズ・イン・モレキュラー・バイオロジー サプリメント 1-38 (1987-1997)、Bio/Technology, 6, 47 (1988)等に記載された方法によって、蛋白質を発現することができる。

即ち、組換え遺伝子導入ベクターおよびバキュロウイルスを昆虫細胞に共導入して昆虫細胞培養上清中に組換えウイルスを得た後、さらに組換えウイルスを昆虫細胞に感染させ、蛋白質を発現させることができる。

該方法において用いられる遺伝子導入ベクターとしては、例えば、pVL1392、pVL1393、pBlueBacIII (ともに Invitrogen 社製) 等をあげることができる。

バキュロウイルスとしては、例えば、夜盗蛾科昆虫に感染するウイルスであるアウトグラフィア・カリフォルニカ・ヌクレアー・ポリヘドロシス・ウイルス (Autographa californica nuclear polyhedrosis virus) 等を用いることができる。

昆虫細胞としては、Spodoptera frugiperda の卵巣細胞である Sf9、Sf21 [Baculovirus Expression Vectors, A Laboratory Manual, W.H. Freeman and Company, New York, (1992)]、Trichoplusia ni の卵巣細胞である High 5 (Invitrogen 社製) 等を用いることができる。

組換えウイルスを調製するための、昆虫細胞への上記組換え遺伝子導入ベクターと上記バキュロウイルスの共導入方法としては、例えば、リン酸カルシウム法 [特開平 2-227075]、リポフェクション法 [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 7413 (1987)] 等をあげることができる。

遺伝子の発現方法としては、直接発現以外に、モレキュラー・クローニング 第2版に記載されている方法等に準じて、分泌生産、融合蛋白質発現等を行うことができる。

酵母、動物細胞または昆虫細胞により発現させた場合には、糖あるいは糖鎖が付加された蛋白質を得ることができる。

ずり応力応答性 DNA を組み込んだ組換え体 DNA を保有する形質転換体を培地に培養し、培養物中にずり応力応答性蛋白質を生成蓄積させ、

該培養物より該蛋白質を採取することにより、ずり応力応答性蛋白質を製造することができる。

本発明のずり応力応答性蛋白質製造用の形質転換体を培地に培養する方法は、宿主の培養に用いられる通常の方法に従って行うことができる。

本発明の形質転換体が大腸菌等の原核生物、酵母等の真核生物である場合、これら微生物を培養する培地は、該微生物が資化し得る炭素源、窒素源、無機塩類等を含有し、形質転換体の培養を効率的に行える培地であれば天然培地、合成培地のいずれでもよい。

炭素源としては、それぞれの微生物が資化し得るものであればよく、グルコース、フラクトース、スクロース、これらを含有する糖蜜、デンプンあるいはデンプン加水分解物等の炭水化物、酢酸、プロピオン酸等の有機酸、エタノール、プロパノールなどのアルコール類を用いることができる。

窒素源としては、アンモニア、塩化アンモニウム、硫酸アンモニウム、酢酸アンモニウム、リン酸アンモニウム等の各種無機酸若しくは有機酸のアンモニウム塩、その他含窒素化合物、並びに、ペプトン、肉エキス、酵母エキス、コーンスチープリカー、カゼイン加水分解物、大豆粕および大豆粕加水分解物、各種発酵菌体およびその消化物等が用いられる。

無機物としては、リン酸第一カリウム、リン酸第二カリウム、リン酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、塩化ナトリウム、硫酸第一鉄、硫酸マンガン、硫酸銅、炭酸カルシウム等を用いることができる。

培養は、振盪培養または深部通気攪拌培養などの好氣的条件下で行う。培養温度は15～40℃がよく、培養時間は、通常16時間～7日間である。培養中pHは、3.0～9.0に保持する。pHの調整は、無機あるいは有機の酸、アルカリ溶液、尿素、炭酸カルシウム、アンモニアなどを用いて行う。

また培養中必要に応じて、アンピシリンやテトラサイクリン等の抗生物質を培地に添加してもよい。



プロモーターとして誘導性のプロモーターを用いた発現ベクターで形質転換した微生物を培養するときには、必要に応じてインデューサーを培地に添加してもよい。例えば、lac プロモーターを用いた発現ベクターで形質転換した微生物を培養するときにはイソプロピル- $\beta$ -D-チオガラクトピラノシド (IPTG) 等を、trp プロモーターを用いた発現ベクターで形質転換した微生物を培養するときにはインドールアクリル酸 (IAA) 等を培地に添加してもよい。

動物細胞を宿主細胞として得られた形質転換体を培養する培地としては、一般に使用されている RPMI 1640 培地 [The Journal of the American Medical Association, 199, 519 (1967)]、Eagle の MEM 培地 [Science, 122, 501 (1952)]、ダルベッコ改変 MEM 培地 [Virology, 8, 396 (1959)]、199 培地 [Proceeding of the Society for the Biological Medicine, 73, 1 (1950)] またはこれら培地に牛胎児血清等を添加した培地等を用いることができる。

培養は、通常 pH 6 ~ 8、30 ~ 40 °C、5 % CO<sub>2</sub> 存在下等の条件下で 1 ~ 7 日間行う。

また、培養中必要に応じて、カナマイシン、ペニシリン等の抗生物質を培地に添加してもよい。

昆虫細胞を宿主細胞として得られた形質転換体を培養する培地としては、一般に使用されている TNM-FH 培地 (Pharmingen 社製)、Sf-900 II SFM 培地 (Life Technologies 社製)、ExCell400、ExCell405 (いずれも JRH Biosciences 社製)、Grace's Insect Medium [Nature, 195, 788 (1962)] 等を用いることができる。

培養は、通常 pH 6 ~ 7、25 ~ 30 °C 等の条件下で、1 ~ 5 日間行う。

また、培養中必要に応じて、ゲンタマイシン等の抗生物質を培地に添加してもよい。

本発明の形質転換体の培養物から、本発明の動脈硬化に関連する活性

を有する蛋白質を単離精製するには、通常の酵素の単離、精製法を用いればよい。

例えば、本発明の蛋白質が、細胞内に溶解状態で発現した場合には、培養終了後、細胞を遠心分離により回収し水系緩衝液にけん濁後、超音波破碎機、フレンチプレス、マントンガウリンホモゲナイザー、ダイノミル等により細胞を破碎し、無細胞抽出液を得る。該無細胞抽出液を遠心分離することにより得られた上清から、通常の酵素の単離精製法、即ち、溶媒抽出法、硫酸等による塩析法、脱塩法、有機溶媒による沈殿法、ジエチルアミノエチル (DEAE) -セファロース、DIAION HPA-75 (三菱化学社製) 等レジンを用いた陰イオン交換クロマトグラフィー法、S-Sepharose FF (Amersham Pharmacia Biotech 社製) 等のレジンを用いた陽イオン交換クロマトグラフィー法、ブチルセファロース、フェニルセファロース等のレジンを用いた疎水性クロマトグラフィー法、分子篩を用いたゲルろ過法、アフィニティークロマトグラフィー法、クロマトフォーカシング法、等電点電気泳動等の電気泳動法等の手法を単独あるいは組み合わせて用い、精製標品を得ることができる。

また、該蛋白質が細胞内に不溶体を形成して発現した場合は、細胞を回収後破碎し、遠心分離することにより、沈殿画分として蛋白質の不溶体を回収する。

回収した該蛋白質の不溶体を蛋白質変性剤で可溶化する。

該可溶化液を、希釈あるいは透析により、該可溶化液中の蛋白質変性剤の濃度を下げることにより、該蛋白質の構造を正常な立体構造に戻した後、上記と同様の単離精製法により該蛋白質の精製標品を得る。

本発明の蛋白質あるいはその糖修飾体等の誘導体が細胞外に分泌された場合には、培養上清から、該蛋白質あるいはその糖鎖付加体等の誘導体を回収することができる。即ち、培養物から遠心分離等の手法により培養上清を回収し、該培養上清から、上記と同様の単離精製法を用いることにより、精製標品を得ることができる。

このようにして取得される蛋白質として、例えば、配列番号 144、146、148、150、152、154、156、158、169、171 および 173 で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質等をあげることができる。

また、上記方法により発現させた蛋白質を、Fmoc 法(フルオレニルメチルオキシカルボニル法)、tBoc 法(t-ブチルオキシカルボニル法)等の化学合成法によっても製造することができる。また、桑和貿易(米国 Advanced ChemTech) 社製、Perkin-Elmer 社製、Amersham Pharmacia Biotech 社製、アロカ(米国 Protein Technology Instrument)社製、クラボウ(米国 Synthecell-Vega)社製、日本パーセプティブ・リミテッド(米国 PerSeptive)社製、島津製作所等のペプチド合成機を利用し合成することもできる。

以下に、本発明の蛋白質を認識する抗体の調製法について述べる。

#### (i) ポリクローナル抗体の作製

上記の方法により取得した蛋白質の全長または部分断片精製標品、あるいは本発明の蛋白質の一部のアミノ酸配列を有するペプチドを抗原として用い、動物に投与することによりポリクローナル抗体を作製することができる。

投与する動物として、ウサギ、ヤギ、ラット、マウス、ハムスター等を用いることができる。該抗原の投与量は動物 1 匹当たり 50～100  $\mu$ g が好ましい。ペプチドを用いる場合は、ペプチドをスカシガイヘモシアニン (keyhole limpet haemocyanin) や牛チログロブリンなどのキャリア蛋白に共有結合させたものを抗原とするのが望ましい。抗原とするペプチドは、ペプチド合成機で合成することができる。

該抗原の投与は、1 回目の投与の後 1～2 週間おきに 3～10 回行う。各投与後、3～7 日目に眼底静脈叢より採血し、該血清が免疫に用いた抗原と反応することを酵素免疫測定法〔酵素免疫測定法 (ELISA 法) : 医学書院刊 1976 年、Antibodies-A Laboratory Manual, Cold Spring

Harbor Laboratory (1988)] 等で確認する。

免疫に用いた抗原に対し、その血清が十分な抗体価を示した非ヒトほ乳動物より血清を取得し、該血清を分離、精製することによりポリクローナル抗体を取得することができる。

分離、精製する方法としては、遠心分離、40～50%飽和硫酸アンモニウムによる塩析、カプリル酸沈殿 [Antibodies, A Laboratory manual, Cold Spring Harbor Laboratory, (1988)]、またはDEAEセファロースカラム、陰イオン交換カラム、プロテインAまたはGカラムあるいはゲル濾過カラム等を用いるクロマトグラフィー等を、単独または組み合わせて処理する方法が挙げられる。

#### (i i) モノクローナル抗体の作製

##### (a) 抗体産生細胞の調製

免疫に用いた本発明の蛋白質の部分断片ポリペプチドに対し、その血清が十分な抗体価を示したラットを抗体産生細胞の供給源として供する。

該抗体価を示したラットに抗原物質を最終投与した後3～7日目に、脾臓を摘出する。該脾臓をMEM培地（日水製薬社製）中で細断し、ピンセットでほぐし、1,200rpmで5分間遠心分離した後、上清を捨てる。得られた沈殿画分の脾細胞をトリスー塩化アンモニウム緩衝液（pH7.65）で1～2分間処理し赤血球を除去した後、MEM培地で3回洗浄し、得られた脾細胞を抗体産生細胞として用いる。

##### (b) 骨髄腫細胞の調製

骨髄腫細胞としては、マウスまたはラットから取得した株化細胞を使用する。

例えば、8-アザグアニン耐性マウス（BALB/c由来）骨髄腫細胞株P3-X63Ag8-U1（以下、P3-U1と略す）[Curr. Topics. Microbiol. Immunol., 81, 1 (1978)、Europ. J. Immunol., 6, 511 (1976)]、SP2/0-Ag14(SP-2) [Nature, 276, 269 (1978)]、P3-X63-Ag8653(653) [J. Immunol., 123, 1548 (1979)]、P3-X63-Ag8(X63) [Nature, 256, 495 (1975)] 等を用い

ることができる。

これらの細胞株は、8-アザグアニン培地〔RPMI-1640培地にグルタミン ( $1.5 \text{ mmol/l}$ )、2-メルカプトエタノール ( $5 \times 10^{-5} \text{ M}$ )、ジェンタマイシン ( $10 \mu\text{g/ml}$ ) および牛胎児血清 (FCS) (CSL社製、10%) を加えた培地 (以下、正常培地という) に、さらに8-アザグアニン ( $15 \mu\text{g/ml}$ ) を加えた培地〕で継代するが、細胞融合の3~4日前に正常培地で培養し、融合には該細胞を  $2 \times 10^7$  個以上用いる。

### (c) ハイブリドーマの作製

(a) で取得した抗体産生細胞と (b) で取得した骨髓腫細胞を MEM 培地または PBS (リン酸二ナトリウム  $1.83 \text{ g}$ 、リン酸一カリウム  $0.21 \text{ g}$ 、食塩  $7.65 \text{ g}$ 、蒸留水  $1$  リットル、 $\text{pH } 7.2$ ) でよく洗浄し、細胞数が、抗体産生細胞 : 骨髓腫細胞 =  $5 \sim 10 : 1$  になるよう混合し、 $1,200 \text{ rpm}$  で5分間遠心分離した後、上清を捨てる。

得られた沈澱画分の細胞群をよくほぐし、該細胞群に、攪拌しながら、 $37^\circ\text{C}$  で、 $10^8$  抗体産生細胞あたり、ポリエチレングライコール-1000 (PEG-1000)  $2 \text{ g}$ 、MEM  $2 \text{ ml}$  およびジメチルスルホキシド (DMSO)  $0.7 \text{ ml}$  を混合した溶液を  $0.2 \sim 1 \text{ ml}$  添加し、更に1~2分間毎にMEM培地  $1 \sim 2 \text{ ml}$  を数回添加する。添加後、MEM培地を加えて全量が  $50 \text{ ml}$  になるように調製する。

該調製液を  $900 \text{ rpm}$  で5分間遠心分離後、上清を捨てる。得られた沈澱画分の細胞を、ゆるやかにほぐした後、メスピペットによる吸込み、吹出しでゆるやかにHAT培地〔正常培地にヒポキサンチン ( $10^{-4} \text{ M}$ )、チミジン ( $1.5 \times 10^{-5} \text{ M}$ ) およびアミノプテリン ( $4 \times 10^{-7} \text{ M}$ ) を加えた培地〕  $100 \text{ ml}$  中に懸濁する。

該懸濁液を96穴培養用プレートに  $100 \mu\text{l}$  /穴ずつ分注し、5%  $\text{CO}_2$  インキュベーター中、 $37^\circ\text{C}$  で7~14日間培養する。培養後、培養上清の一部をとりアンチボディイズ (Antibodies, A Laboratory

manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Chapter 14 (1988)] 等に述べられている 酵素免疫測定法により、本発明の蛋白質の部分断片ポリペプチドに特異的に反応するハイブリドーマを選択する。

酵素免疫測定法の具体的例として、以下の方法を挙げることができる。

免疫の際、抗原に用いた本発明の蛋白質の部分断片ポリペプチドを適当なプレートにコートし、ハイブリドーマ培養上清もしくは後述の(d)で得られる精製抗体を第一抗体として反応させ、さらに第二抗体としてビオチン、酵素、化学発光物質あるいは放射線化合物等で標識した抗ラットまたは抗マウスイムノグロブリン抗体を反応させた後に標識物質に応じた反応を行ない、本発明の蛋白質に特異的に反応するものを本発明の蛋白質モノクローナル抗体を生産するハイブリドーマとして選択する。

該ハイブリドーマを用いて、限界希釈法によりクローニングを2回繰り返す〔1回目は、HT培地（HAT培地からアミノプテリンを除いた培地）、2回目は、正常培地を使用する〕、安定して強い抗体価の認められたものを本発明の蛋白質の抗ポリペプチド抗体産生ハイブリドーマ株として選択する。

#### (d)モノクローナル抗体の調製

プリスタン処理〔2, 6, 10, 14-テトラメチルペンタデカン (Pristane) 0.5 ml を腹腔内投与し、2週間飼育する〕した8~10週令のマウスまたはヌードマウスに、(c)で取得した本発明の蛋白質モノクローナル抗体産生ハイブリドーマ細胞  $5 \sim 20 \times 10^6$  細胞/匹を腹腔内に注射する。10~21日間でハイブリドーマは腹水癌化する。該腹水癌化したマウスから腹水を採取し、3,000 rpm で5分間遠心分離して固形分を除去する。得られた上清より、ポリクローナルで用いた方法と同様の方法でモノクローナル抗体を精製、取得することができる。

抗体のサブクラスの決定は、マウスモノクローナル抗体タイピングキットまたはラットモノクローナル抗体タイピングキットを用いて行う。

蛋白質量は、ローリー法あるいは280nmでの吸光度より算出する。

以下に、本発明の蛋白質を特定のヒト組織内で生産するための組換えウイルスベクターの調製法について述べる。

上述の方法により取得したずり応力応答性遺伝子のcDNAは、動脈硬化病変の形成に関与する活性を有する蛋白質をコードしている。

完全長cDNAをもとに、必要に応じて、該蛋白質をコードする部分を含む適当な長さのDNA断片を調製する。

該DNA断片、あるいは完全長cDNAをウイルスベクター内のプロモーターの下流に挿入することにより、組換えウイルスベクターを造成する。

該組換えウイルスベクターを、該ベクターに適合したパッケージング細胞に導入する。

パッケージング細胞はウイルスのパッケージングに必要な蛋白質をコードする遺伝子のいずれかを欠損している組換えウイルスベクターの該欠損する蛋白質を補給できる細胞は全て用いることができ、例えばヒト腎臓由来のHEK293細胞、マウス繊維芽細胞NIH3T3などを用いることができる。パッケージング細胞で補給する蛋白質としては、レトロウイルスベクターの場合はマウスレトロウイルス由来のgag, pol, envなどの蛋白質が、レンチウイルスベクターの場合はHIVウイルス由来のgag, pol, env, vpr, vpu, vif, tat, rev, nefなどの蛋白質、アデノウイルスベクターの場合はアデノウイルス由来のE1A・E1Bなどの蛋白質が、アデノ随伴ウイルスの場合はRep(p5, p19, p40), Vp(Cap)などの蛋白質を用いることができる。

ウイルスベクターとしては上記パッケージング細胞において組換えウイルスが生産でき、標的細胞でずり応力応答性DNAを転写できる位置にプロモーターを含有しているものが用いられる。プラスミドベクターとしてはMFG[Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92, 6733-6737 (1995)],

p B a b e P u r o [Nucleic Acids Res., 18, 3587-3596 (1990)], L L - C G、C L - C G、C S - C G、C L G [Journal of Virology, 72, 8150-8157(1998)]、p A d e x 1 [Nucleic Acids Res., 23, 3816-3821(1995)]、プロモーターとしては、ヒト組織中で発現できるものであればいずれも用いることができ、例えば、サイトメガロウイルス (ヒトCMV) の I E (immediate early) 遺伝子のプロモーター、SV 40 の初期プロモーター、レトロウイルスのプロモーター、メタロチオネインプロモーター、ヒートショック蛋白質プロモーター、SR  $\alpha$  プロモーター等をあげることができる。また、ヒトCMVの I E 遺伝子のエンハンサーをプロモーターと共に用いてもよい。

上記パッケージング細胞への上記組換えウイルスベクターの導入法としては、例えば、リン酸カルシウム法〔特開平 2-227075 号公報〕、リポフェクション法〔Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 7413 (1987)〕等をあげることができる。

以下に本発明のずり応力応答性DNAを用いて、ずり応力応答性mRNAを検出する方法について述べる。

当該方法に用いられるDNAとしては、例えば配列番号1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 116, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 168, 170および172で表される塩基配列を有するDNA等があげられる。また、該DNAの一部の配列を有するDNA、該DNAの連続した5~60塩基の塩基配列を有するオリ



ゴヌクレオチドDNA、好ましくは連続した10～40塩基の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドDNAがあげられる。さらにまた、該DNAまたはその断片とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするずり応力応答性DNAがあげられる。

ヒト生体試料ならびにヒト初代培養細胞での、ずり応力応答性mRNAの発現量の変化ならびに発現しているmRNAの構造の変化を同定することは、将来動脈硬化を発症する危険性や、すでに発症した血管病の原因を知る上で有用である。

ずり応力応答性mRNAの発現量や構造変化を検出する方法としては、例えば(1)ノーザンブロット法(2) in situ ハイブリダイゼーション法、(3)定量的PCR法、(4)デファレンシャル・ハイブリダイゼーション法、(5)DNAチップ法、(6)RNase保護アッセイ法などの方法等があげられる。

上記方法により分析する材料としては、動脈硬化患者ならびに健常者より取得した血管内皮、血清、唾液等の生体試料、あるいは該生体試料から細胞を取得して試験管内の適当な培地中で培養した初代培養細胞試料から取得したmRNAあるいは全RNAが用いられる(以後、該mRNAおよび全RNAを検体由来RNAと称する)。また、生体試料から取得した組織を、パラフィンあるいはクリオスタット切片として単離したものをを用いることもできる。

ノーザンブロット法とは、該検体由来RNAをゲル電気泳動で分離後、ナイロンフィルター等の支持体に転写し、本発明のDNAより調製した標識プローブを用いて、ハイブリダイゼーションならびに洗浄を行うことで、ずり応力応答性mRNAに特異的に結合したバンドを検出する方法のことであり、ずり応力応答性mRNAの発現量ならびに構造の変化を検出することができる。ハイブリダイゼーションを行う際には、プローブと該検体由来RNA中のずり応力応答性mRNAが安定なハイブリッドを形成する条件でインキュベーションする。誤った陽性を防ぐため

には、ハイブリダイゼーションならびに洗浄工程は高ストリンジェントな条件で行うことが望ましい。これは、温度、イオン強度、塩基組成、プローブの長さ、およびホルムアミド濃度等の多数の因子により決定される。これらの因子は、例えば、モレキュラー・クローニング 第2版(上記)に記載されている。

ノーザンブロット法に用いる標識プローブは、例えば、公知の方法(ニック・トランスレーション、ランダム・プライミングまたはキナーゼインク)により放射線同位体、ビオチン、蛍光基、化学発光基等を、本発明のDNAあるいは該DNAの配列から設計したオリゴヌクレオチドに取り込ませることで調製できる。標識プローブの結合量は必ず応力応答性mRNAの発現量を反映することから、結合した標識プローブの量を定量することで必ず応力応答性mRNAの発現量を定量することができる。また、標識プローブ結合部位を分析することで、必ず応力応答性mRNAの構造変化を知ることができる。

上記標識プローブおよび、生体から取得した組織をパラフィンあるいはクリオスタット切片として単離したものをを用いてハイブリダイゼーションならびに洗浄の工程を行う in situ ハイブリダイゼーション法によって、必ず応力応答性mRNAの発現量を検出することができる。in situ ハイブリダイゼーション法で、誤った陽性を防ぐためには、ハイブリダイゼーションならびに洗浄工程は高ストリンジェントな条件で行うことが望ましい。これは、温度、イオン強度、塩基組成、プローブの長さ、およびホルムアミド濃度等の多数の因子により決定される。これらの因子は、例えばカレント・プロトコールズ・イン・モレキュラー・バイオロジーに記載されている。

定量的PCR法やデファレンシャル・ハイブリダイゼーション法あるいはDNAチップ等の必ず応力応答性mRNAの検出法は、検体由来RNA、オリゴdTプライマーまたはランダムプライマーおよび逆転写酵素を用いてcDNAを合成することに基づいた方法で行うことができる

(以後、該 c D N A を検体由来 c D N A と称する)。検体由来 R N A が m R N A の場合は、上記いずれのプライマーも用いることができるが、該検体由来 R N A が全 R N A である場合は、オリゴ d T プライマーを用いることが必要である。

定量的 P C R 法では、検体由来 c D N A をテンプレートとし本発明の D N A が有する塩基配列に基づき設計したプライマーを用いて P C R を行うことで、ずり応力応答性 m R N A 由来の D N A 断片が増幅される。該増幅 D N A 断片の量はずり応力応答性 m R N A の発現量を反映することから、ずり応力に応答しないアクチンや G3PDH(glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase)等をコードする D N A を内部コントロールとして置くことでずり応力応答性 m R N A の量を定量することが可能である。また、該増幅 D N A 断片をゲル電気泳動により分離することで、ずり応力応答性 m R N A の構造の変化を知ることができる。本検出法は、標的配列を特異的にかつ効率的に増幅する適当なプライマーを用いることが望ましい。適当なプライマーは、プライマー間の結合やプライマー内の結合を起こさず、アニーリング温度で標的 c D N A と特異的に結合して、変性条件で標的からはずれる等の条件に基づき設計することができる。該増幅 D N A 断片の定量は増幅産物が指数関数的に増加している P C R 回数の内に行うことが必要である。このような P C R 回数は、各回数ごとに生産される該増幅 D N A 断片を回収してゲル電気泳動で分析することで知ることができる。

検体由来 R N A から、標識 d N T P を用いて合成した検体由来 c D N A をプローブとして、本発明の D N A を固定化させたフィルターあるいはスライドガラスやシリコンなどの基盤に対してハイブリダイゼーションならびに洗浄を行うことで、ずり応力応答性 m R N A の発現量の変動を検出することができる。このような原理に基づく方法には、デフアレシヤル・ハイブリダイゼーション法 [ Trends in Genetics, 7, 314-317(1991) ] や D N A チップ法 [ Genome

Research, 6, 639-645(1996)) と呼ばれる方法がある。いずれの方法もフィルターあるいは基盤上にアクチンやG 3 P D Hなどの内部コントロールを固定化することで、対照検体と標的検体の間でのずり応力応答性mRNAの発現の違いを正確に検出することができる。また対照検体と検体由来のRNAをそれぞれ異なる標識dNTPを用いてcDNA合成を行い、1枚のフィルターあるいは1枚の基盤に二つの標識cDNAプローブを同時にハイブリダイズさせることで正確なずり応力応答性mRNAの発現量の定量を行うことができる。

R N a s e 保護アッセイでは、まず本発明のDNAの3' 端にT 7 プロモーター、S P 6 プロモーターなどのプロモーター配列を結合し、RNAポリメラーゼを用いた *in vitro* の転写系により標識したrNTPを用いて、標識したアンチセンスRNAを合成する。該標識アンチセンスRNAは、検体由来RNAと結合させて、RNA-RNAハイブリッドを形成させた後、R N a s e で消化し、消化から保護されたバンドをゲル電気泳動で検出する。保護されたバンドを定量することで、ずり応力応答性mRNAの発現量を定量することができる。

以下に本発明のずり応力応答性DNAを用いて動脈硬化の原因遺伝子を検出する方法について述べる。

当該方法に用いられるDNAとしては、例えば配列番号1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 116, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 168, 170および172で表される塩基

配列を有するDNA等があげられる。また、該DNAの一部の配列を有するDNA、該DNAの連続した5～60塩基の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドDNA、好ましくは連続した10～40塩基の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドDNAがあげられる。さらにまた、該DNAまたはその断片とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするずり応力応答性DNAがあげられる。

ずり応力応答性遺伝子座中に存在する動脈硬化の原因となる変異の存在の有無を評価するための最も明確な試験は、対照集団からの遺伝子と動脈硬化患者からの遺伝子とを直接比較することである。

具体的には10～100人の動脈硬化患者ならび健常者から、血管内皮、血清、唾液等のヒト生体試料あるいは、該生体試料から樹立した初代培養細胞由来の試料を集め、該生体試料ならびに該初代培養細胞由来試料中からDNAを抽出する（以後、該DNAを検体由来DNAと称する）。該検体由来DNAは直接あるいは、本発明のDNAが有する塩基配列に基づき設計したプライマーを用いてずり応力応答性DNAを増幅して用いることができる。別法として、該検体由来cDNAをテンプレートとして、本発明のDNAが有する塩基配列に基づき設計したプライマーによりPCRを行うことでずり応力応答性DNA配列を含むDNA断片を増幅して用いることができる。

本発明のDNAに動脈硬化の原因となる変異があるかどうかを選別する方法として、野生型対立遺伝子を有するDNA鎖と変異対立遺伝子を有するDNA鎖とのハイブリダイズにより形成されるヘテロ二本鎖を検出する方法を用いることができる。

ヘテロ二本鎖を検出する方法には、（１）ポリアクリルアミド電気泳動によるヘテロ二本鎖検出法 [Trends Genet., 7, 5(1991)]、（２）一本鎖コンフォメーション多型解析法 [Genomics, 16, 325-332(1993)]、（３）ミスマッチの化学的切断法 (CCM, chemical cleavage of mismatches)、（４）ミスマッチの酵素的切断法 [Nature Genetics, 9, 103-104(1996)]、

(5) 変性ゲル電気泳動法 [Mutat. Res., 288, 103-112(1993)] 等の方法があげられる。

検体由来DNAあるいは検体由来cDNAをテンプレートに、ずり応力応答性DNAを本発明のDNAが有する配列に基づき設計したプライマーにより、200bpよりも小さい断片として増幅し、ポリアクリルアミド電気泳動を行うことにより、ずり応力応答性DNAの変異によりヘテロ二本鎖が形成された場合は、変異を持たないホモ二本鎖よりも移動度が遅く、それらは余分なバンドとして検出することができる。特製のゲル (Hydro-link, MDE など) を用いたほうが分離度はよい。200bpよりも小さい断片の検索ならば、挿入、欠失、ほとんどの1塩基置換を検出可能である。ヘテロ二本鎖解析は、次に述べる一本鎖コンフォメーション解析と組み合わせた1枚のゲルで行うことが望ましい。

一本鎖コンフォメーション多型解析 (SSCP解析; single strand conformation polymorphism analysis) では、検体由来DNAあるいは検体由来cDNAをテンプレートに、本発明のDNAが有する配列に基づき設計したプライマーにより、200bpよりも小さい断片として増幅したずり応力応答性DNAを変性後、未変性ポリアクリルアミドゲル中で泳動する。DNA増幅を行う際にプライマーを同位体あるいは蛍光色素で標識するか、または未標識の増幅産物を銀染色することにより、増幅したずり応力応答性DNAをバンドとして検出することができる。野生型のパターンとの相違を明らかにするために、コントロールの検体も同時に泳動すると、変異を持った断片を移動度の違いから検出できる。

ミスマッチ化学的切断法 (CCM法) では、検体由来DNAあるいは検体由来cDNAをテンプレートに、ずり応力応答性DNAを本発明のDNAが有する配列に基づき設計したプライマーで増幅したDNA断片を、本発明のDNAに同位体あるいは蛍光標識をとり込ませた標識DNAとハイブリダイズさせ、四酸化オスミウムで処理することでミスマッチしている場所のDNAの一方の鎖を切断させ変異を検出することがで

きる。CCMは最も感度の高い検出法の1つであり、キロベースの長さの検体にも適応できる。

上記、四酸化オスミウムの代わりにT4ファージリゾルベースとエンドヌクレアーゼVIIのような細胞内でミスマッチの修復に関与する酵素とRNaseAと組み合わせることで、酵素的にミスマッチを切断することもできる。

変性ゲル電気泳動法 (denaturing gradient gel electrophoresis : DGGE法) では、検体由来DNAあるいは検体由来cDNAをテンプレートに、ずり応力応答性DNAを本発明のDNAが有する配列に基づき設計したプライマーで増幅したDNA断片を化学的変性剤の濃度勾配や温度勾配を有するゲルを用いて電気泳動する。増幅したDNA断片はゲル内を一本鎖に変性する位置まで移動し、変性後は移動しなくなる。ずり応力応答性DNAに変異がある場合とない場合では増幅したDNAのゲル内での移動が異なることから、変異の存在を検出することが可能である。検出感度を上げるにはそれぞれのプライマーにポリ (G : C) 末端を付けるとよい。

本発明のDNAに動脈硬化の原因となる変異があるかどうかを選別する別の方法として、蛋白質短縮試験 (protein truncation test : PTT法) [Genomics, 20, 1-4 (1994)] がある。該試験により蛋白質の欠損を生み出すフレームシフト突然変異、スプライス部位突然変異、ナンセンス突然変異を特異的に検出することができる。PTT法では、本発明のDNAの5'末端にT7プロモーター配列と真核生物翻訳開始配列をつないだ特殊なプライマーを設計し、該プライマーを用いて検体由来RNAより逆転写PCR (RT-PCR) 法でcDNAを作製する。該cDNAを用い、in vitro 転写、翻訳系で反応させると、T7プロモーターによりmRNAに転写され、翻訳開始配列により翻訳され、蛋白質が生産される。該蛋白質をゲルに泳動して、該蛋白質の泳動位置が完全長蛋白質に相当する位置にあれば欠損を生み出す変異は存在せず、該蛋白質

に欠損がある場合は、完全長蛋白質より短い位置に該蛋白質は泳動され、該位置より欠損の程度を知ることができる。

検体由来DNAならびに検体由来cDNAの塩基配列を決定するために本発明のDNAが有する塩基配列に基づいて設計したプライマーを用いることが可能である。決定された塩基配列を解析することにより、検体由来DNAあるいは検体由来cDNAに動脈硬化の原因となる変異があるか否かを判別できる。

ずり応力応答性遺伝子のコード領域以外の突然変異は、該遺伝子の付近またはその中のイントロンおよび調節配列のような、非コード領域を検査することによって検出し得る。非コード領域中の突然変異に起因する動脈硬化疾患は、上記に記載した方法に従い対照検体と比較した場合の、動脈硬化患者における異常なサイズの、または異常な生産量のmRNAを検出することで確認することができる。

このようにして非コード領域における変異の存在が示唆された該遺伝子については、本発明のDNAをハイブリダイゼーションのプロープとして用いることにより、非コード領域のDNAをクローン化することができる。非コード領域における変異は上述のいずれかの方法に準じて探索することができる。

見い出された突然変異は、Handbook of Human Genetics Linkage. The John Hopkins University Press, Baltimore(1994)に記載された方法に従い統計処理を行うことで、動脈硬化との連鎖があるSNPs(シングル・ヌクレオチド・ポリモルフィズム)として同定することができる。また、動脈硬化の病歴を持つ家族から、先に示した方法に従いDNAを取得し、変異を検出することで、動脈硬化の原因遺伝子を同定することができる。

以下に本発明のずり応力応答性DNAを用い動脈硬化を原因とする血管病を診断する方法について述べる。

当該方法に用いられるDNAとしては、例えば配列番号1, 3, 5,



7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 116, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 168, 170および172で表される塩基配列を有するDNA等があげられる。また、該DNAの一部の配列を有するDNA、該DNAの連続した5～60塩基の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドDNA、好ましくは連続した10～40塩基の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドDNAがあげられる。さらにまた、該DNAまたはその断片とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするずり応力応答性DNAがあげられる。

動脈硬化の原因は、ヒトのいずれかの組織における遺伝子の突然変異を検出することによって確認し得る。例えば、生殖細胞系に突然変異がある場合、当該変異を遺伝した個人は、動脈硬化を発症し易い傾向である可能性がある。当該突然変異は、該個人の体のいずれかの組織からのDNAを試験することによって決定し得る。例えば、採血しその血液の細胞からDNAを抽出し、このDNAを用い、遺伝子の突然変異を試験することにより、動脈硬化を診断することができる。また、胎児細胞、胎盤細胞または羊膜細胞を用い、遺伝子の突然変異を試験することにより、出生前診断を行うことができる。

また血管病を発症した患者から、病巣部位の生体組織を取得してDNAを試験することにより、血管病の種類を診断し、投与する薬物の選択などに利用することができる。組織中の遺伝子の変化を検出するためには、周囲の正常組織から遊離した病巣部位の組織を単離することが有用

である。動脈硬化巣は、動脈硬化の発症部位を健常な血管と取替えるバイパス手術等により取得することができる。このようにして取得した組織をトリプシンなどで処理し、得られた細胞を適当な培地で培養する。培養した細胞からは染色体DNAならびにmRNAを抽出することができる。

以後、診断を目的としてヒト検体から上記いずれかの方法で取得したDNAを診断検体由来DNAと称する。また、診断を目的としてヒト検体から上記いずれかの方法で取得したRNAより合成したcDNAを診断検体由来cDNAと称する。

本発明のずり応力応答性DNAおよび診断検体由来DNAあるいは診断検体由来cDNAを用い、上記動脈硬化の原因遺伝子を検出する方法に準じた方法により、動脈硬化の診断を行うことができる。

また、本発明のずり応力DNAおよび診断検体由来DNAあるいは診断検体由来cDNAを利用した動脈硬化の診断には(1)制限酵素部位の検出、(2)対立遺伝子特異的なオリゴヌクレオチドプローブの利用(A S O : allele specific oligonucleotide hybridization)、(3)対立遺伝子特異的なオリゴヌクレオチドを用いたPCR(A R M S : amplification refractory mutation system)、(4)オリゴヌクレオチドライゲーションアッセイ(O L A : oligonucleotide ligation assay)、(5)PCR-P H F A法(PCR-preferential homoduplex formation assay)、(6)オリゴDNAアレイ〔蛋白質核酸酵素、43, 2004-2011(1998)〕等の方法も用いることができる。

単一塩基変化により制限酵素部位が消失あるいは発生する場合は、診断検体由来DNAあるいは診断検体由来cDNAを、本発明のDNAが有する配列に基づき設計したプライマーで増幅し、該制限酵素で消化し、得られた制限酵素切断DNA断片を正常人の場合と比較することで簡便に変異を検出することができる。しかしこのような変化が起こることはまれであり、診断目的には、本発明のDNAが有する配列に基づき設計

したPCRプライマーにアニーリングに影響を与えないミスマッチを導入することで、制限酵素部位の消失や発生を伴わない変異に対して、人工的に制限酵素部位を導入することが行われる。

短い合成DNAプローブは、完全に対合する配列とだけハイブリダイズする。この特徴を利用して、対立遺伝子特異的なオリゴヌクレオチドプローブ（ASO）を作製することで、1塩基の変異を容易に検出することができる。診断目的には、本発明のDNAが有する配列と同定された変異に基づき設計したオリゴヌクレオチドをフィルターに結合させ、診断検体由来DNAあるいは診断検体由来cDNAから本発明のDNAが有する配列を用いて設計したプライマーと標識したdNTPを用いたPCRで作製したプローブを用いてハイブリダイズを行うリバースドットプロットが用いられることが多い。スライドガラスやシリコンなどの基盤に直接、本発明のDNAが有する配列と該変異に基づき設計したオリゴヌクレオチドを合成して、高密度のアレイをつくったDNAチップ法は、少量の診断検体由来DNAあるいは診断検体由来cDNAを利用して多様な変異をより簡便に検出できるため大規模な診断目的に適した変異検出法である。

塩基変異は、以下のオリゴヌクレオチドライゲーションアッセイ（OLA）法によっても検出できる。

突然変異部位を挟んで両側にハイブリダイズする本発明のDNAが有する配列より設計した20塩基程度のオリゴヌクレオチドを2本作製する。診断検体由来DNAあるいは診断検体由来cDNAをテンプレートとして用い、本発明のDNAが有する配列から設計したプライマーを用い、PCRによりずり応力応答性DNA断片を増幅する。該増幅断片と上記ポリヌクレオチドとをハイブリダイズさせる。ハイブリダイズ後に、DNAリガーゼで2本のオリゴヌクレオチドを連結させる。例えば、一方のオリゴヌクレオチドにはビオチンを、他方のオリゴヌクレオチドにジゴケシゲニンのような異なる標識をつけると、連結反応が起こったか

どうかを速やかに検出することが可能である。O L Aは電気泳動や遠心分離操作が不要なために、大規模な診断目的として適した変異検出法である。

また、以下のP C R - P H F A法により微量な変異遺伝子を定量的かつ容易に検出することができる。

P C R - P H F A法は、遺伝子増幅法（P C R）、非常に高い特異性を示す液相でのハイブリダイゼーション、E L I S Aと同様の操作でP C R産物を検出するE D - P C R (enzymatic detection of PCR product)の3つを組み合わせたものである。dinitrophenyl (D N P) 標識およびビオチン標識したプライマーセットを用いて、本発明のD N AをテンプレートにP C R増幅を行い、両末端標識増幅物を調製する。これに対して、標識を持たない同じ配列を有するプライマーセットと診断検体由来D N Aあるいは診断検体由来c D N Aをテンプレートに増幅して得た非標識増幅物を20～100倍の大過剰量混合する。そして熱変性後、1℃/5分～10分程度の緩やかな温度勾配で冷却し、完全な相補鎖を優先的に形成させる。こうして再形成された標識D N Aはビオチンを介してストレプトアビジン固定化ウエルに捕獲吸着し、他方のD N Pを介して酵素標識抗D N P抗体を結合させて酵素による発色反応により検出する。検体中に標識D N Aと同じ配列の遺伝子が存在しない場合は、元の2本鎖の標識D N Aが優先的に再形成されて発色を示す。これに対し、同じ配列の遺伝子が存在する場合は、相補鎖の置換がランダムに生じるため再形成される標識D N Aは減少するので、発色は著しく低下する。これにより、既知の変異・多型遺伝子の検出・定量が可能となる。

以下に、本発明の抗体を用いて、本発明のずり応力応答性蛋白質を免疫学的に検出および定量する方法について述べる。

本発明の抗体（ポリクローナル抗体、あるいはモノクローナル抗体）を用いて、本発明の蛋白質を細胞内あるいは細胞外に発現した微生物、動物細胞あるいは昆虫細胞または組織を、

免疫学的に検出および定量する方法としては、蛍光抗体法、酵素免疫測定法（E L I S A法）、放射性物質標識免疫抗体法（R I A）、免疫組織染色法、免疫細胞染色法などの免疫組織化学染色法（A B C法、C S A法等）、ウェスタンブロッティング法、ドットブロッティング法、免疫沈降法、サンドイッチE L I S A法〔単クローン抗体実験マニュアル（講談社サイエンティフィック）（1987）、続生化学実験講座5免疫生化学研究法（東京化学同人）（1986）〕などがあげられる。

蛍光抗体法とは、本発明の蛋白質を細胞内あるいは細胞外に発現した微生物、動物細胞あるいは昆虫細胞または組織に、本発明の抗体を反応させ、さらにフルオレシニン・イソチオシアネート（F I T C）などの蛍光物質でラベルした抗マウスI g G抗体あるいはその断片を反応させた後、蛍光色素をフローサイトメーターで測定する方法である。

酵素免疫測定法（E L I S A法）とは、本発明の蛋白質を細胞内あるいは細胞外に発現した微生物、動物細胞あるいは昆虫細胞に、本発明の抗体を反応させ、さらにペルオキシダーゼ、ビオチンなどの酵素標識などを施した抗マウスI g G抗体あるいは結合断片を反応させた後、発色色素を吸光光度計で測定する方法である。

放射性物質標識免疫抗体法（R I A）とは、本発明の蛋白質を細胞内あるいは細胞外に発現した微生物、動物細胞あるいは昆虫細胞または組織に、本発明の抗体を反応させ、さらに放射線標識を施した抗マウスI g G抗体あるいはその断片を反応させた後、シンチレーションカウンターなどで測定する方法である。

免疫細胞染色法、免疫組織染色法とは、本発明の蛋白質を細胞内あるいは細胞外に発現した微生物、動物細胞あるいは昆虫細胞または組織に、本発明の抗体を反応させ、さらにF I T Cなどの蛍光物質、ペルオキシダーゼ、ビオチンなどの酵素標識を施した抗マウスI g G抗体あるいはその断片を反応させた後、顕微鏡を用いて観察す

る方法である。

ウェスタンブロッティング法とは、本発明の蛋白質を細胞内あるいは細胞外に発現した微生物、動物細胞あるいは昆虫細胞または組織の抽出液をS D S -ポリアクリルアミドゲル電気泳動〔Antibodies-A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, (1988)〕で分画した後、該ゲルをP V D F膜あるいはニトロセルロース膜にブロッティングし、該膜に本発明の抗体を反応させ、さらにF I T Cなどの蛍光物質、ペルオキシダーゼ、ビオチンなどの酵素標識を施した抗マウスI g G抗体あるいはその断片を反応させた後、確認する方法である。

ドットブロッティング法とは、本発明の蛋白質を細胞内あるいは細胞外に発現した微生物、動物細胞あるいは昆虫細胞または組織の抽出液をニトロセルロース膜にブロッティングし、該膜に本発明の抗体を反応させ、さらにF I T Cなどの蛍光物質、ペルオキシダーゼ、ビオチンなどの酵素標識を施した抗マウスI g G抗体あるいは結合断片を反応させた後、確認する方法である。

免疫沈降法とは、本発明の蛋白質を細胞内あるいは細胞外に発現した微生物、動物細胞あるいは昆虫細胞または組織の抽出液を本発明の抗体と反応させた後、プロテインG - セファロース等イムノグロブリンに特異的な結合能を有する担体を加えて抗原抗体複合体を沈降させる方法である。

サンドイッチE L I S A法とは、本発明の抗体で、抗原認識部位の異なる2種類の抗体のうち、あらかじめ一方の抗体をプレートに吸着させ、もう一方の抗体をF I T Cなどの蛍光物質、ペルオキシダーゼ、ビオチンなどの酵素で標識しておき、抗体吸着プレートに、本発明の蛋白質を細胞内あるいは細胞外に発現した微生物、動物細胞あるいは昆虫細胞または組織の抽出液を反応させた後、標識した抗体を反応させ、標識物質に応じた反応を行う方法である。

以下に本発明の抗体を用いて動脈硬化を原因とする血管病を診断する方法について述べる。

ヒト生体試料ならびヒト初代培養細胞での、ずり応力応答性蛋白質の発現量の変化ならびに発現している蛋白質の構造変化を同定することは、将来動脈硬化を発症する危険性やすでに発症した血管病の原因を知る上で有用である。

ずり応力応答性蛋白質の発現量や構造変化を検出して診断する方法としては、上記した、蛍光抗体法、酵素免疫測定法（ELISA法）、放射性物質標識免疫抗体法（RIA）、免疫組織染色法、免疫細胞染色法などの免疫組織化学染色法（ABC法、CASA法等）、ウェスタンブロッティング法、ドットブロッティング法、免疫沈降法、サンドイッチELISA法などがあげられる。

上記方法により診断する材料としては、ヒト検体より取得した病巣部位の血管、血液、血清、尿、便、唾液などの生体試料そのものあるいは、該生体試料から取得した細胞ならびに細胞抽出液が用いられる。また、生体試料から取得した組織を、パラフィンあるいはクリオスタット切片として単離したものをを用いることもできる。

以下に本発明のずり応力応答性DNA、該DNAがコードする蛋白質または該蛋白質を認識する抗体を用いて動脈硬化を原因とする血管病の治療薬をスクリーニングする方法について述べる。

当該スクリーニング方法において用いられるDNAとしては、例えば配列番号1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 116, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 130, 131, 132, 13

3, 134, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 168, 170および172で表される塩基配列を有するDNA、または、該DNAもしくはその断片とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするずり応力応答性DNAがあげられ、蛋白質としては、該DNAによってコードされる蛋白質(例えば配列番号144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 169, 171および173で表されるアミノ酸配列から選ばれるアミノ酸配列を有する蛋白質など)、あるいは、該蛋白質の有するアミノ酸とは1以上のアミノ酸が欠失、置換または付加したアミノ酸からなり、かつ動脈硬化病変の形成に関与する活性を有する蛋白質があげられ、抗体としては、該蛋白質を認識する抗体があげられる。

本発明のDNAを導入して本発明の蛋白質あるいは該蛋白質の一部を構成するポリペプチドを生産するように形質転換した微生物、動物細胞、または昆虫細胞ならびに、精製した該蛋白質あるいは該ポリペプチドは、ずり応力応答性蛋白質に特異的に作用する薬剤をスクリーニングするために有用である。スクリーニングにより得られた薬剤は、動脈硬化を原因とする血管病の治療に有用である。

上記スクリーニングの1つの方法は、本発明の蛋白質あるいは該蛋白質の一部を構成するポリペプチドを生産するように形質転換した微生物、動物細胞、または昆虫細胞(以後探索用形質転換体と称する)に特異的に結合する標識化合物を選択することである。形質転換していない微生物、動物細胞、または昆虫細胞を対照群として比較することで、特異的な標識化合物の結合を検出することができる。また、該探索用形質転換体に特異的に結合する化合物あるいは蛋白質の該探索用形質転換体に対する結合を阻害することを指標に、非標識化合物を競合スクリーニングすることができる。

精製した本発明の蛋白質または該蛋白質の一部を構成するポリペプチ



ドは、ずり応力応答性蛋白質に特異的に結合する標識化合物を選択するのに用いることができる。標識化合物の結合を定量するには、本発明の抗体を用いて上記の免疫学的方法により行うことができる。また、該蛋白質あるいは該ポリペプチドに結合する標識化合物の該蛋白質あるいは該ポリペプチドに対する結合を阻害することを指標に、非標識化合物を競合スクリーニングすることができる。

上記スクリーニングのもう1つの方法としては、該蛋白質の一部を構成するペプチドを多数、プラスチックピンまたはある種の固体支持体上で高密度に合成し、該ペプチドに選択的に結合する化合物あるいは蛋白質を効率的にスクリーニングする方法がある（WO 84/03564）。

血管内皮細胞で、ずり応力応答性 mRNA あるいは蛋白質の発現を調節する発現調節用薬剤も、動脈硬化を原因とする血管病の治療に有効である。

血管内皮細胞系統に種々の化合物を添加し、本発明の DNA を用いて、ずり応力応答性 mRNA の発現の増減を検定することでずり応力応答性遺伝子の転写もしくは翻訳を調節する薬剤をスクリーニングすることができる。ずり応力応答性 mRNA の発現の増減は、上記した PCR 法、ノーザンブロット法、RNase 保護法により検出できる。

血管内皮細胞系統に種々の化合物を添加し、本発明の抗体を用いて、ずり応力応答性蛋白質の発現の増減を検定することでずり応力応答性遺伝子の転写もしくは翻訳を調節する薬剤をスクリーニングすることができる。ずり応力応答性蛋白質の発現の増減は、上記した蛍光抗体法、酵素免疫測定法（ELISA 法）、放射性物質標識免疫抗体法（RIA）、免疫組織染色法、免疫細胞染色法などの免疫組織化学染色法（ABC 法、CSEA 法等）、ウェスタンブロッティング法、ドットブロッティング法、免疫沈降法、サンドイッチ ELISA 法により検出できる。

上述の方法により取得した化合物は、ApoE ノックアウトマウスや高コレステロール食を与えたウサギなどの動脈硬化モデル動物に薬剤と

して投与し、該動物の酸化LDLやコレステロールの血管内皮への取り込みならびに動脈硬化病変の形成を測定することにより、該化合物のその動脈硬化を原因とする血管病への治療効果を評価することが可能である。

以下に本発明の抗体を用いたドラッグデリバリーの方法について述べる。

当該ドラッグデリバリーに用いられる抗体は、本発明の抗体であればいずれでも良いが、特にヒト化抗体を用いることが望ましい。

ヒト化抗体としては、ヒト型キメラ抗体、ヒト型CDR(Complementary Determining Region;相補性決定領域;以下、CDRと記す)移植抗体などがあげられる。

ヒト型キメラ抗体は、ヒト以外の動物の抗体重鎖可変領域(以下、重鎖はH鎖として、可変領域はV領域としてHVまたはVHとも称す)および抗体軽鎖可変領域(以下、軽鎖はL鎖としてLVまたはVLとも称す)とヒト抗体の重鎖定常領域(以下、定常領域はC領域としてCHとも称す)およびヒト抗体の軽鎖定常領域(以下、CLとも称す)とからなる抗体を意味する。ヒト以外の動物としては、マウス、ラット、ハムスター、ラビット等、ハイブリドーマを作製することが可能であれば、いかなるものも用いることができる。

本発明のヒト型キメラ抗体は、本発明の蛋白質に結合し、本発明の蛋白質の作用を中和するモノクローナル抗体を生産するハイブリドーマより、VHおよびVLをコードするcDNAを取得し、ヒト抗体CHおよびヒト抗体CLをコードする遺伝子を有する動物細胞用発現ベクターにそれぞれ挿入してヒト型キメラ抗体発現ベクターを構築し、動物細胞へ導入することにより発現させ製造することができる。

ヒト型キメラ抗体のCHとしては、ヒトイムノグロブリン(以下、hIgと表記する)に属すればいかなるものでもよいが、hIgGクラスのもものが好適であり、更にhIgGクラスに属するhIgG1、hIg

G 2、h I g G 3、h I g G 4といったサブクラスのいずれも用いることができる。また、ヒト型キメラ抗体のC Lとしては、h I gに属すればいかなるものでもよく、 $\kappa$ クラスあるいは $\lambda$ クラスのものを用いることができる。

ヒト型C D R移植抗体は、ヒト以外の動物の抗体のV HおよびV LのC D Rのアミノ酸配列をヒト抗体のV HおよびV Lの適切な位置に移植した抗体を意味する。

本発明のヒト型C D R移植抗体は、本発明の蛋白質に反応し、本発明の蛋白質に結合し、本発明の蛋白質の作用を中和する、ヒト以外の動物の抗体のV HおよびV LのC D R配列で任意のヒト抗体のV HおよびV LのC D R配列をそれぞれ置換したV領域をコードするc D N Aを構築し、ヒト抗体のC Hおよびヒト抗体のC Lをコードする遺伝子を有する動物細胞用発現ベクターにそれぞれ挿入してヒト型C D R移植抗体発現ベクターを構築し、動物細胞へ導入し、発現させることにより製造することができる。

ヒト型C D R移植抗体のC Hとしては、h I gに属すればいかなるものでもよいが、h I g G クラスのものが好適であり、更にh I g G クラスに属するh I g G 1、h I g G 2、h I g G 3、h I g G 4といったサブクラスのいずれも用いることができる。また、ヒト型C D R移植抗体のC Lとしては、h I gに属すればいかなるものでもよく、 $\kappa$ クラスあるいは $\lambda$ クラスのものを用いることができる。

ヒト抗体は、元来、ヒトの体内に天然に存在する抗体を意味するが、最近の遺伝子工学的、細胞工学的、発生工学的な技術の進歩により作製されたヒト抗体ファージライブラリーおよびヒト抗体産生トランスジェニック動物から得られる抗体等も含まれる。

ヒトの体内に存在する抗体は、例えば、以下の方法により取得することができる。

ヒト末梢血リンパ球を単離し、E B ウイルス等を感染させ不死化さ

せた後、クローニングする。得られた該抗体を産生するリンパ球を培養し、培養物中より該抗体を取得することができる。

ヒト抗体ファージライブラリーは、ヒト B 細胞から調製した抗体遺伝子をファージ遺伝子に挿入することにより F a b、一本鎖抗体等の抗体断片をファージ表面に発現させたライブラリーである。該ライブラリーより、抗原を固定化した基質に対する結合活性を指標として所望の抗原結合活性を有する抗体断片を発現しているファージを回収することができる。該抗体断片は、更に遺伝子工学的手法により、完全型ヒト抗体へ変換することができる。

ヒト抗体産生トランスジェニック動物は、ヒト抗体遺伝子が細胞内に組込まれた動物を意味する。具体的には、マウス E S 細胞へヒト抗体遺伝子を導入し、該 E S 細胞を他のマウスの初期胚へ移植後、発生させることによりヒト抗体産生トランスジェニック動物を作製することができる。ヒト抗体産生トランスジェニック動物からのヒト抗体の作製方法としては、通常のヒト以外の哺乳動物で行われているハイブリドーマ作製方法によりヒト抗体産生ハイブリドーマを得、培養することで培養物中にヒト抗体を産生蓄積させる方法があげられる。

抗体断片としては、F a b、F a b'、F ( a b' )<sub>2</sub>、一本鎖抗体、d s F v、C D R を含むペプチドなどがあげられる。

F a b は、I g G を蛋白質分解酵素パパインで処理して得られる断片のうち ( H 鎖の 2 2 4 番目のアミノ酸残基で切断される )、H 鎖の N 末端側約半分と L 鎖全体がジスルフィド結合で結合した分子量約 5 万の抗原結合活性を有する抗体断片である。

本発明の F a b は、本発明の蛋白質に特異的に反応する抗体を蛋白質分解酵素パパインで処理して得ることができる。また、該抗体の F a b をコードする D N A を原核生物用発現ベクターあるいは真核生物用発現ベクターに挿入後、該ベクターを原核生物あるいは真核生物へ導入し、該 D N A を発現させることにより F a b を取得することができる。

$F(a b')_2$  は、IgG を蛋白質分解酵素ペプシンで処理して得られる断片のうち（H鎖の234番目のアミノ酸残基で切断される）、Fabがヒンジ領域のジスルフィド結合を介して結合されたものよりやや大きい、分子量約10万の抗原結合活性を有する抗体断片である。

本発明の  $F(a b')_2$  は、本発明の蛋白質に特異的に反応する抗体を蛋白質分解酵素ペプシンで処理して得ることができる。また、該抗体の  $F(a b')_2$  をコードするDNAを原核生物用発現ベクターあるいは真核生物用発現ベクターに挿入後、該ベクターを原核生物あるいは真核生物へ導入し、該DNAを発現させることにより、 $F(a b')_2$  を取得することができる。

Fab' は、上記  $F(a b')_2$  のヒンジ領域のジスルフィド結合を切断した分子量約5万の抗原結合活性を有する抗体断片である。

本発明の Fab' は、本発明の蛋白質に特異的に反応する抗体を還元剤ジチオスレイトール処理して得ることができる。また、該抗体の Fab' 断片をコードするDNAを原核生物用発現ベクターあるいは真核生物用発現ベクターに挿入後、該ベクターを原核生物あるいは真核生物へ導入し、該DNAを発現させることにより、Fab' を取得することができる。

一本鎖抗体（以下、scFvとも称す）は、一本のVHと一本のVLとを適当なペプチドリinker（以下、Pと称す）を用いて連結した、VH-P-VL ないしは VL-P-VH ポリペプチドを示す。本発明で使用される scFv に含まれる VH および VL は、本発明の蛋白質に特異的に反応する抗体、例えば、ヒト化抗体、ヒト抗体のいずれをも用いることができる。

本発明の一本鎖抗体は、以下の方法により取得できる。

本発明の蛋白質に特異的に反応する抗体の VH および VL をコードする cDNA を取得後、一本鎖抗体をコードする DNA を構築する。該 DNA を原核生物用発現ベクターあるいは真核生物用発現ベクターに挿

入後、該発現ベクターを原核生物あるいは真核生物へ導入し、該DNAを発現させることにより、一本鎖抗体を取得することができる。

ジスルフィド安定化V領域断片（以下、dsFvとも称す）は、VHおよびVL中のそれぞれ1アミノ酸残基をシステイン残基に置換したポリペプチドを該システイン残基間のジスルフィド結合を介して結合させたものをいう。システイン残基に置換するアミノ酸残基はReiterらにより示された方法〔Protein Engineering, 7, 697 (1994)〕に従って、抗体の立体構造予測に基づいて選択することができる。本発明で使用するジスルフィド安定化V領域断片に含まれるVHおよびVLは本発明の蛋白質に特異的に反応する抗体、例えば、ヒト化抗体、ヒト抗体のいずれをも用いることができる。

本発明のジスルフィド安定化V領域断片は、以下の方法により取得することができる。

本発明の蛋白質に特異的に反応する抗体のVHおよびVLをコードするcDNAを取得後、ジスルフィド安定化V領域断片をコードするDNAを構築する。該DNAを原核生物用発現ベクターあるいは真核生物用発現ベクターに挿入後、該発現ベクターを原核生物あるいは真核生物へ導入し、該DNAを発現させることにより、ジスルフィド安定化V領域断片を取得することができる。

CDRを含むペプチドは、Fmoc法、tBoc法等の化学合成法によって製造することができる。

本発明の抗体により調製された以下に述べる融合抗体は、動脈硬化の病巣へ特異的に薬剤や蛋白質を運ぶ、ドラッグデリバリーに用いることができる。

融合抗体は、本発明の蛋白質に特異的に反応する抗体、例えば、ヒト化抗体、ヒト抗体およびそれらの抗体断片に放射性同位元素、蛋白質、低分子の薬剤などを化学的あるいは遺伝子工学的に結合させた抗体をいう。

本発明の融合抗体は、本発明の蛋白質に特異的に反応する抗体および抗体断片のH鎖或いはL鎖のN末端側或いはC末端側、抗体および抗体断片中の適当な置換基あるいは側鎖、さらには抗体および抗体断片中の糖鎖に放射性同位元素、蛋白質あるいは低分子の薬剤などを化学的あるいは遺伝子工学的に結合させることにより製造することができる。

放射性同位元素としては、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 等があげられ、例えば、クロラミンT法等により、抗体または抗体断片に結合させることができる。低分子の薬剤としては、ナイトロジェン・マスタード、サイクロフォスファミドなどのアルキル化剤、5-フルオロウラシル、メソトレキセートなどの代謝拮抗剤、ダウノマイシン、ブレオマイシン、マイトマイシンC、ダウノルビシン、ドキソルビシンなどの抗生物質、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシンのような植物アルカロイド、タモキシフェン、デキサメタゾンなどのホルモン剤等の抗癌剤〔臨床腫瘍学（日本臨床腫瘍研究会編 1996年 癌と化学療法社）〕、またはヒドロコチゾン、プレドニゾンなどのステロイド剤、アスピリン、インドメタシンなどの非ステロイド剤、金チオマレート、ペニシラミンなどの免疫調節剤、サイクロフォスファミド、アザチオプリンなどの免疫抑制剤、マレイン酸クロルフェニラミン、クレマシチンのような抗ヒスタミン剤等の抗炎症剤（炎症と抗炎症療法 昭和57年 医歯薬出版株式会社）などがあげられる。

定法により上記抗体に低分子の薬剤を結合させることができるが、例えば、ダウノマイシンと抗体を結合させる方法としては、グルタルアルデヒドを介してダウノマイシンと抗体のアミノ基間を結合させる方法、水溶性カルボジイミドを介してダウノマイシンのアミノ基と抗体のカルボキシル基を結合させる方法等があげられる。

蛋白質としては、免疫担当細胞を活性化するサイトカインや血管内皮、血管平滑筋等の増殖制御因子が好適であり、例えば、ヒトインターロイキン2、ヒト顆粒球-マクロファージ-コロニー刺激因子、ヒトマクロ

ファージコロニー刺激因子、ヒトインターロイキン 1 2、繊維芽細胞増殖因子-2 (FGF-2)、血小板由来増殖因子 (PDGF) 等があげられる。また、動脈硬化巣の増殖性血管平滑筋細胞を直接障害するため、リシンやジフテリア毒素などの毒素を用いることができる。

蛋白質との融合抗体は、以下の方法により取得できる。

抗体または抗体断片をコードする cDNA に蛋白質をコードする cDNA を連結させた後、融合抗体をコードする DNA を構築する。該 DNA を原核生物あるいは真核生物用発現ベクターに挿入後、該発現ベクターを原核生物あるいは真核生物へ導入し、該 DNA を発現させることにより、融合抗体を取得することができる。

次に本発明のずり応力応答性 DNA を含有するウイルスベクターを用いた遺伝治療の方法について述べる。

上述した組換えウイルスベクターおよび遺伝子治療剤に用いる基剤を調合することにより治療剤を製造することができる [Nature Genet., 8, 42(1994)]。

遺伝子治療剤に用いる基剤としては、通常注射剤に用いる基剤であればどのようなものでもよく、蒸留水、塩化ナトリウム又は塩化ナトリウムと無機塩との混合物等の塩溶液、マンニトール、ラクトース、デキストラン、グルコース等の溶液、グリシン、アルギニン等のアミノ酸溶液、有機酸溶液又は塩溶液とグルコース溶液との混合溶液等があげられる。また常法に従い、これらの基剤に浸透圧調整剤、pH 調整剤、ゴマ油、ダイズ油等の植物油又はレシチンもしくは非イオン界面活性剤等の界面活性剤等の助剤を用いて、溶液、懸濁液、分散液として注射剤を調製してもよい。これらの注射剤を、粉末化、凍結乾燥等の操作により用時溶解用製剤として調製することもできる。本発明の遺伝子治療剤は、遺伝子治療の直前に液体の場合はそのまま、個体の場合は必要により滅菌処理をした上記の基剤に溶解して治療に使用することができる。本発明の遺伝子治療剤の投与方法としては、患者の治療部位の血管内皮に吸収



されるように、ダブルバルーンカテーテル等を用いて局所的に投与する方法をあげることができる。

より特異的に動脈硬化巣にウイルスベクターを輸送する方法として、LDL受容体を特異的に認識する一本鎖抗体とレトロウイルスベクターのEnv蛋白の融合蛋白を用いる方法がSomiaらにより報告されている〔Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92, 7570-7574 (1995)〕。本システムはレトロウイルスベクターに限定されず、レンチウイルスベクター等にも応用することができる。

当該分野で公知の非ウイルス遺伝子移入法には、リン酸カルシウム共沈法〔Virology, 52, 456-467 (1973); Science, 209, 1414-1422 (1980)〕、マイクロインジェクション法〔Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77, 5399-5403 (1980); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77, 7380-7384 (1980); Cell, 27, 223-231 (1981); Nature, 294, 92-94 (1981)〕、リポソームを介した膜融合-介在移入法〔Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 7413-7417 (1987); Biochemistry, 28, 9508-9514 (1989); J. Biol. Chem., 264, 12126-12129 (1989); Hum. Gene Ther., 3, 267-275, (1992); Science, 249, 1285-1288 (1990); Circulation, 83, 2007-2011 (1992)〕あるいは直接DNA取り込みおよび受容体-媒介DNA移入法〔Science, 247, 1465-1468 (1990); J. Biol. Chem., 266, 14338-14342 (1991); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, 3655-3659 (1991); J. Biol. Chem., 264, 16985-16987 (1989); BioTechniques, 11, 474-485 (1991); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, 3410-3414 (1990); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88, 4255-4259 (1991); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, 4033-4037 (1990); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88, 8850-8854 (1991); Hum. Gene Ther., 3, 147-154 (1991)〕等をあげることができる。

ウイルスベクターを用いる遺伝子移入は、リポソームデリバリーを用

いる直接的イン・ビボ(in vivo)遺伝子移入と組み合わせることにより、動脈硬化巣にウイルスベクターを指向させることができる。

その他適当なサイズの本発明のDNAを、アデノウイルス・ヘキソン蛋白質に特異的なポリリジン-コンジュゲート抗体と組み合わせてコンプレックスを作製し、得られたコンプレックスをアデノウイルスベクターに結合させることにより、ウイルスベクターを調製することができる。該ウイルスベクターは安定に標的細胞に到達し、エンドソームにより細胞内に取り込まれ、細胞内で分解され効率的に遺伝子を発現させることができる。

リポソームを介した膜融合-介在移入法ではリポソーム調製物を標的とする組織に直接投与することにより、当該組織の局所的な遺伝子の取り込みおよび発現が可能であることが腫瘍に関する研究において報告されている〔Hum. Gene Ther., 3, 399-410 (1992)〕。したがって同様の効果が動脈硬化巣でも期待される。DNAを、動脈硬化巣に直接標的化するには、遺伝子移入技術が好ましい。受容体-媒介DNA移入は、例えば、ポリリジンを介して、蛋白質リガンドにDNA(通常、共有的に閉環したスーパーコイル化プラスミドの形態をとる)をコンジュゲートすることによって行う。リガンドは、標的細胞または組織の細胞表面上の対応するリガンド受容体の存在に基づいて選択する。受容体とリガンドの組み合わせとしては、例えばLDL受容体とLDL、スカベンジャー受容体と酸化LDLの組み合わせが含まれる。当該リガンド-DNAコンジュゲートは、所望により、血液に直接注射することができ、受容体結合およびDNA-蛋白質コンプレックスの内在化が起こる標的組織に指向し得る。DNAの細胞内破壊を防止するために、アデノウイルスを同時感染させて、エンドソーム機能を崩壊させることもできる。

以下に、本発明のずり応力応答性DNAを特異的に認識する抗体を用いた治療方法について説明する。

本発明の抗体を含有する医薬は、治療薬として単独で投与することも

可能ではあるが、通常は薬理学的に許容される一つあるいはそれ以上の担体と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られる任意の方法により製造した医薬製剤として提供するのが望ましい。

投与経路は、治療に際して最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口投与、または口腔内、気道内、直腸内、皮下、筋肉内および静脈内等の非経口投与をあげることができ、抗体製剤の場合、望ましくは静脈内投与をあげることができる。

投与形態としては、噴霧剤、カプセル剤、錠剤、顆粒剤、シロップ剤、乳剤、座剤、注射剤、軟膏、テープ剤等があげられる。

経口投与に適当な製剤としては、乳剤、シロップ剤、カプセル剤、錠剤、散剤、顆粒剤等があげられる。

乳剤およびシロップ剤のような液体調製物は、水、ショ糖、ソルビトール、果糖等の糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等のグリコール類、ごま油、オリーブ油、大豆油等の油類、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類等の防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミント等のフレーバー類等を添加剤として用いて製造できる。

カプセル剤、錠剤、散剤、顆粒剤等は、乳糖、ブドウ糖、ショ糖、マンニトール等の賦形剤、デンプン、アルギン酸ナトリウム等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン等の結合剤、脂肪酸エステル等の界面活性剤、グリセリン等の可塑剤等を添加剤として用いて製造できる。

非経口投与に適当な製剤としては、注射剤、座剤、噴霧剤等があげられる。注射剤は、塩溶液、ブドウ糖溶液、あるいは両者の混合物からなる担体等を用いて調製される。または、本発明の抗体を常法に従って凍結乾燥し、これに塩化ナトリウムを加えることによって粉末注射剤を調製することもできる。座剤はカカオ脂、水素化脂肪またはカルボン酸等の担体を用いて調製される。

また、噴霧剤は本発明の抗体そのもの、ないしは受容者の口腔および気道粘膜を刺激せず、かつ本発明の抗体を微細な粒子として分散させ吸収を容易にさせる担体等を用いて調製される。

担体として具体的には乳糖、グリセリン等が例示される。本発明の抗体および用いる担体の性質により、エアロゾル、ドライパウダー等の製剤が可能である。また、これらの非経口剤においても経口剤で添加剤として例示した成分を添加することもできる。

投与量または投与回数は、目的とする治療効果、投与方法、治療期間、年齢、体重等により異なるが、通常成人1日当たり $10\mu\text{g}/\text{kg} \sim 20\text{mg}/\text{kg}$ である。

動脈硬化の病変に関与する活性、即ち動脈硬化の発症を調節する活性の一つとして、血管内皮細胞のアポトーシスの促進あるいは抑制があげられる。血管内皮細胞においては、ずり応力負荷により、内皮細胞のアポトーシスが抑制される方向に傾くことが知られていることから、本発明のずり応力応答性DNAの中には、血管内皮細胞においてずり応力刺激依存的に発現が上昇し、アポトーシス抑制活性を有する遺伝子および蛋白質が含まれているものと考えられる。従って、このアポトーシス抑制活性を有する遺伝子を含むDNAおよび該DNAがコードする蛋白質、該DNAをベクターに組み込んでなる組換えウィルスベクター、該DNAがコードする蛋白質に対する抗体などを用いることにより、(1)細胞のアポトーシス感受性の同定(2)細胞のアポトーシスの調節、(3)細胞のアポトーシスを調節する薬剤のスクリーニングなどの応用が可能となる。以下に、前記(1)(2)(3)について詳細に述べる。

#### (1) 細胞のアポトーシス感受性の同定

以下に本発明のずり応力応答性DNA、該DNAがコードする蛋白質を用いて、細胞のアポトーシス感受性を同定する方法について述べる。

アポトーシス感受性とは、外来からのアポトーシス刺激に対して、細胞がアポトーシスに陥りやすいか否かの程度、即ち細胞のアポトーシス

刺激に対する影響度を意味しており、このアポトーシス感受性は、細胞におけるアポトーシスシグナルに対して抑制性もしくは促進性のシグナルが共存しているか否かによって規定されてくるものと考えられ、この分子の実体としては、アポトーシスシグナル伝達分子などアポトーシスの抑制若しくは促進に関与する一群の蛋白質、いわゆるアポトーシス関連蛋白質があげられる。このアポトーシス関連蛋白質として、例えば、本発明の配列番号7で表される塩基配列を有するDNA（A4RS-041）にコードされる蛋白質、配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質をあげることができる。

血管内皮細胞に負荷される血行力学的物理力として、一定の方向性を持った血流、即ち層流に起因し血流方向と平行に負荷されるずり応力と、血圧に起因し内皮に対して垂直方向に負荷される法線応力があげられる。血管内皮細胞は常にこの両方の力を受けているが、一般にずり応力が法線応力と比較して大きな部位では動脈硬化の発症が抑制され、逆にずり応力にくらべて法線応力の大きな部位では動脈硬化が発症しやすい。実際、血管内皮細胞に対してアポトーシスを抑制するのは、層流に起因するずり応力であることが報告されている。本発明のDNAを取得するために用いた培養系、即ちマイクロキャリア／スピナーフラスコ系においては、流れによるずり応力だけでなく、回転により遠心力が負荷されるため、法線応力もまた内皮細胞に負荷される。ずり応力に応答する遺伝子群は法線応力により修飾されるものと修飾されないものがある。このような反応性の違いは、ずり応力のみが負荷される平行平板型培養装置等で培養したHUVECにおいて発現上昇の有無を確認することで明確にできる。少なくとも法線応力により修飾されないずり応力応答性遺伝子群は動脈硬化に対して保護的に働くと考えられ、これら遺伝子群のなかにアポトーシス抑制活性を有する遺伝子および蛋白質が含まれていると考えられる。

そのアポトーシス抑制活性を有する本発明のDNAまたは該DNAの

塩基配列中の連続した5～60塩基と同じ配列を有するDNAまたはアポトーシス抑制活性を有する本発明の蛋白質を認識する抗体などを用いて、アポトーシス抑制活性を有する本発明のDNAの内在性の転写量若しくは、アポトーシス抑制活性を有する本発明の蛋白質の発現量、発現している蛋白質の構造変化を検出することにより細胞のアポトーシス感受性を同定することができる。

アポトーシス感受性を同定する方法において用いられるDNAおよび該DNAがコードする蛋白質を認識する抗体として、例えば配列番号7で表される塩基配列を有するDNA、配列番号7で表される塩基配列中の連続した5～60塩基と同じ配列を有するDNA、配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗体があげられる。

上記方法で用いられた本発明のDNAまたは該DNAの塩基配列中の連続した5～60塩基と同じ配列を有するDNAまたはアポトーシス抑制活性を有する本発明の蛋白質を認識する抗体は細胞のアポトーシス感受性を同定する薬剤として有効である。

動脈硬化巣では、血管内皮細胞のアポトーシスが促進されていることから、本薬剤は、動脈硬化巣の同定あるいは将来動脈硬化を発症する危険性の予測など動脈硬化を原因とする血管病変の診断薬としても利用できる。

細胞のアポトーシス感受性を同定する薬剤として、例えば、配列番号7で表される塩基配列を有するDNA、配列番号7で表される塩基配列中の連続した5～60塩基と同じ配列を有するDNA、または、配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗体などを含有する薬剤があげられる。

尚、本発明のDNAは、ヒトさい帯静脈血管内皮細胞（HUV EC）を用いて、ずり応力応答性DNAとして取得されてきたものであるから、アポトーシス感受性を同定する対象の細胞としては、ヒト初代血管内皮細胞およびヒトさい帯静脈血管内皮細胞（HUV EC）などの血管内皮

細胞であることが望ましいが、アポトーシスは血管内皮細胞以外の生体のあらゆる細胞で普遍的にみられる現象であることから、対象となる細胞は、血管内皮細胞のみに限定されるものではない。

## (2) 細胞のアポトーシスの調節

本発明のDNAは、ずり応力により発現が上昇しアポトーシスを抑制する方向に誘導することが知られているずり応力刺激に応答する遺伝子であることから、本発明のDNAまたは該DNA中の連続した5から60塩基の配列を有するDNAは、アポトーシスの抑制に関与しうる。一方、これらの各DNAの塩基配列に相補的な塩基配列を有するアンチセンスDNAを用いる場合には、該DNAの内在性の転写もしくは翻訳が抑制されるために細胞のアポトーシスが促進される。

また、本発明のDNA同様に、本発明のDNAがコードする蛋白質または該蛋白質を認識する抗体を用いて、細胞のアポトーシスを調節することもできる。具体的には、本発明のDNAがコードする蛋白質のうち、アポトーシスを抑制する活性を有する蛋白質を選別し、該蛋白質をコードするDNAをウィルスベクターに組み込んで得られる組換えウィルスベクターを造成し、その組換えウィルスベクターを細胞や組織に導入して、アポトーシスを抑制する活性を有する蛋白質を発現させることにより、細胞や組織のアポトーシスを抑制することができる。

また該蛋白質を認識する抗体を用いて、細胞にアポトーシスを調節する正負のシグナルを付与することにより細胞のアポトーシスを調節することができる。

アポトーシスを抑制または促進する方法として、例えば、配列番号7で表される塩基配列を有するDNA、または配列番号7で表される塩基配列中の連続した5～60塩基と同じ配列を有するDNA、またはこれらの各DNAの塩基配列に相補的な塩基配列を有するアンチセンスDNAを用いて、例えばアンチセンス法等により該DNAの内在性の転写もしくは翻訳を抑制することにより細胞のアポトーシスを促進したり、逆

に該DNAを細胞に導入してDNAの転写を亢進させることにより細胞のアポトーシスを抑制する方法があげられる。

また、配列番号7で表される塩基配列を有するDNAを含む組換えウイルスベクター、配列番号7で表される塩基配列を有するDNAのセンス鎖と相同な配列からなるRNAを含む組換えウイルスベクターまたは配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を生産する組換えウイルスベクターを用いて、配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質の細胞内の発現量を亢進させ、細胞のアポトーシスを抑制する方法があげられる。

さらには、配列番号8で表されるアミノ酸配列はその構造から膜蛋白質と考えられることから、配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗体を作用させ、細胞表面に表出した該蛋白質を刺激することにより、細胞内に細胞のアポトーシスを正負に調節するシグナルを流れさせ、細胞のアポトーシスを調節する方法があげられる。

上記方法に用いられた本発明のDNAまたは該DNAの塩基配列中の連続した5～60塩基と同じ配列を有するDNA、アポトーシス抑制活性を有する本発明の蛋白質を発現する組換えウイルスベクターまたは本発明の蛋白質を認識する抗体などは細胞のアポトーシスを調節する薬剤として有効である。本薬剤は、動脈硬化を原因とする血管病変の治療薬としても利用できる。

アポトーシスを調節する薬剤として、例えば、配列番号7で表される塩基配列を有するDNAまたは配列番号7で表される塩基配列中の連続した5～60塩基と同じ配列を有するDNAまたはこれらの各DNAの塩基配列に相補的な塩基配列を有するアンチセンスDNA、配列番号7で表される塩基配列を有するDNAを含む組換えウイルスベクター、配列番号7で表される塩基配列を有するDNAのセンス鎖と相同な配列からなるRNAを含む組換えウイルスベクター、配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を生産する組換えウイルスベクターまたは、



配列番号 8 で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗体を含有する薬剤があげられる。

尚、本発明の DNA は、ヒトさい帯静脈血管内皮細胞 (H U V E C) を用いて、ずり応力応答性 DNA として取得されてきたものであるから、アポトーシスを調節する対象の細胞としては、ヒト初代血管内皮細胞およびヒトさい帯静脈血管内皮細胞 (H U V E C) などの血管内皮細胞であることが望ましいが、アポトーシスは血管内皮細胞以外の生体のあらゆる細胞で普遍的にみられる現象であることから、対象となる細胞は、血管内皮細胞のみに限定されるものではない。

### (3) 細胞のアポトーシスを調節する薬剤のスクリーニング

以下に本発明のずり応力応答性 DNA、該 DNA がコードする蛋白質を用いて、細胞のアポトーシスを調節する薬剤をスクリーニングする方法について述べる。

上記スクリーニングの方法の 1 つは、F a s 依存的にアポトーシスが惹起される動物細胞株を用いてアポトーシスを誘導した際に、本発明の DNA の内在性の転写もしくは翻訳を調節することによりアポトーシスを抑制または促進する化合物あるいは蛋白質を選択することである。

特に、本発明の DNA の内在性の転写もしくは翻訳を促進することによりアポトーシスを抑制する化合物あるいは蛋白質は、動脈硬化を原因とする血管病の治療に有効である。一方、本発明の DNA の内在性の転写もしくは翻訳を抑制することによりアポトーシスを促進する化合物あるいは蛋白質は、癌などの細胞の異常増殖に基く疾患の治療に有効である。

本発明の DNA を用いて細胞のアポトーシスを調節する薬剤をスクリーニングする方法として、例えば、配列番号 7 で表される塩基配列を有する DNA または配列番号 7 で表される塩基配列中の連続した 5 ~ 6 0 塩基と同じ配列を有する DNA を用いて、被験物質を細胞に作用させた後の配列番号 7 で表される塩基配列を有する DNA の内在性の転写量の

増減を検定することにより細胞のアポトーシスを抑制または促進する薬剤をスクリーニングする方法があげられる。

上記スクリーニングのもう 1 つの方法は、本発明の DNA を導入して本発明の蛋白質あるいは蛋白質の一部を構成するポリペプチドを生産するように形質転換した動物細胞に特異的に結合して細胞のアポトーシスを抑制する化合物あるいは蛋白質を選択することである。この際、形質転換していない細胞を対照として比較することで、特異的な化合物あるいは蛋白質の結合を検出することができる。このスクリーニングにより得られた薬剤も、動脈硬化を原因とする血管病の治療に有効である。

本発明の蛋白質を用いたスクリーニング方法として、例えば、配列番号 7 で表される塩基配列を有する DNA を含む組換えウイルスベクターまたは配列番号 7 で表される塩基配列を有する DNA のセンス鎖と相同な配列からなる RNA を含む組換えウイルスベクターを用いて、細胞内に配列番号 7 で表される塩基配列を有する DNA を導入し、配列番号 8 で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を発現させ、該細胞に被験物質を暴露し、被験物質と該蛋白質とを接触させ、該蛋白質に特異的に結合し、該蛋白質の活性変化をもたらす薬剤を選択することにより、細胞のアポトーシスを抑制または促進する薬剤をスクリーニングする方法があげられる。

また、配列番号 7 で表される塩基配列を有する DNA、または配列番号 8 で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質をコードする DNA をベクターに組み込んで得られる組換え体 DNA を、宿主細胞に導入して得られる形質転換体を培地に培養し、該培養物を用いて、培養物中の該蛋白質と被験物質とを接触させ、該蛋白質に特異的に結合し、該蛋白質の活性変化をもたらす薬剤を選択することにより、細胞のアポトーシスを抑制または促進する薬剤をスクリーニングする方法があげられる。

また、in vitro の系で、単離精製した配列番号 8 で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質若しくは配列番号 8 で表されるアミノ酸配列を有す

る蛋白質の一部を構成するペプチドを用いて、被験物質と該蛋白質または該ペプチドとを接触させ、該蛋白質・ペプチドに特異的に結合し、該蛋白質の活性変化をもたらす薬剤を選択することにより、細胞のアポトーシスを抑制または促進する薬剤をスクリーニングする方法があげられる。

細胞内の配列番号7で表される塩基配列を有するDNAの転写量の増減を指標にアポトーシスを抑制または促進する薬剤をスクリーニングする際には、配列番号7で表される塩基配列を有するDNAまたは配列番号7で表される塩基配列中の連続した5～60塩基と同じ配列を有するDNAをプローブ若しくはプライマーとして用いて、ノーザンハイブリダイゼーション法、in situハイブリダイゼーション法、RNAase保護法あるいはRT-PCR法などにより該DNAの転写量を解析することができる。

また、細胞内の配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質の発現量を指標にアポトーシスを抑制または促進する薬剤をスクリーニングする際には、配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗体を用いた免疫学的検出法により該蛋白質の発現量を解析することができる。

上記スクリーニングにより取得された薬剤は、細胞のアポトーシスを抑制または促進する薬剤として利用できる。

尚、本発明のDNAは、ヒトさい帯静脈血管内皮細胞（HUVEC）を用いて、ずり応力応答性DNAとして取得されてきたものであるから、アポトーシスを調節する対象の細胞としては、ヒト初代血管内皮細胞およびヒトさい帯静脈血管内皮細胞（HUVEC）などの血管内皮細胞であることが望ましいが、アポトーシスは血管内皮細胞以外の生体のあらゆる細胞で普遍的にみられる現象であることから、対象となる細胞は、血管内皮細胞のみに限定されるものではない。

本発明のDNAを動物細胞中で発現させるためのベクター、および組

換えベクターの導入方法としては、既に述べた方法のいずれも用いることができる。

本発明の蛋白質の発現量の増減を抗体を用いて検定する免疫学的検出法については、すでに述べた方法のいずれも用いることができる。

アポトーシスの抑制または促進を検出するためのスクリーニング系に必要な宿主細胞としては、F a s 依存的にアポトーシスが誘導される動物細胞であればいずれも用いることができ、例えば浮遊系の J u r k a t [J. Exp. Med., 152, 1709-19 (1980)]、H P B - A L L [Int. J. Cancer, 21, 166-170 (1978)]、S K W 6 . 4 [Immunol. Lett., 7, 17-23 (1983)]、接着系の H e L a、A 6 7 3 [Arch. Biochem. Biophys., 230, 93-102 (1984)] 等があげられる。

上記細胞株に F a s 依存的な細胞死を誘導する物質として、例えば、抗ヒト F a s モノクローナル抗体 C H - 1 1 [J. Exp. Med., 169, 1747-1756 (1989)] があげられる。細胞死を誘導する方法として例えば、以下のような方法があげられる。浮遊細胞の場合、約  $10^6$  細胞 / m l になるように培地で希釈して動物細胞培養用の 24 穴プレート、あるいは 96 穴マイクロタイタープレート等に加える。ここに、抗ヒト F a s モノクローナル抗体を  $1 \sim 500$  n g / m l の濃度になるように添加し、 $37^{\circ}\text{C}$  の  $\text{CO}_2$  インキュベータ中で数時間から 2 日間、培養する。付着細胞の場合、あらかじめ細胞をプレートにまいておき、細胞死を誘導する際に、抗ヒト F a s モノクローナル抗体を含む培地に交換して  $37^{\circ}\text{C}$  の  $\text{CO}_2$  インキュベータ中で培養を継続する。

アポトーシスの抑制または促進を検出するための方法として例えば、トリパンブルー染色法、ギムザ染色法等を用いて光学顕微鏡観察により検出する方法があげられる。また、接着細胞であればアポトーシスとともにプレートから細胞が剥がれて浮遊してくるため、染色することなく、より容易に判別できる。また、ヘキスト 33342、ヘキスト 33258、ヨウ化プロピジウムなどの蛍光色素を用い、蛍光顕微鏡観察により

検出する方法も知られている〔バイオマニュアルUPシリーズ 新アポトーシス実験法、第2版〕。また、アポトーシスの過程で活性化される *caspase* の活性を測定する方法〔J. Exp. Med., 183, 1957-1964 (1996)〕、あるいは生細胞中のミトコンドリア内脱水素酵素活性を測定するMTTアッセイ法〔J. Immunol. Methods, 16, 55-63 (1983)〕のような生化学的方法もあげられる。さらに、Annexin Vを用いて細胞膜の構造変化を検出する方法〔J. Exp. Med., 182, 1545-1556 (1995)〕、TUNEL法、Burton法〔バイオマニュアルUPシリーズ 新アポトーシス実験法、第2版〕などのDNA断片化に基づく検出法も知られている。

#### 実施例

以下に実施例をあげて本発明を具体的に示すが、本発明はこれらの実施例に限定されないものとする。

#### 実施例 1

##### ずり応力を負荷させたHUVECからのcDNAライブラリーの作製

##### (1) HUVECの培養

10%ウシ胎児血清、1%ペニシリン(5,000単位/ml)・ストレプトマイシン(5mg/ml)溶液(Life Technologies 社製)、0.003%のEndothelial Cell Growth Supplement(Becton Dickinson 社製)、0.01%のヘパリン(和光純薬社製)、および0.14%の $\text{NaHCO}_3$  (Life Technologies 社製)を含むF-12K培地(大日本製薬社製)を用い、5% $\text{CO}_2$ 、37℃の条件で、HUVECの培養および継代を行った。HUVECはClonetics 社から購入したものを用了。

##### (2) HUVECへのずり応力負荷

10mlのPBS緩衝液に懸濁した0.2gのマイクロキャリア(C

y t o d e x 3 : Amersham Pharmacia Biotech 社製) を 5 0 m l の滅菌チューブに移し、室温で 1, 0 0 0 r p m、3 分間遠心分離後、上澄みを除き、F 1 2 K 培地を加えた。再度遠心分離して上澄みを除き、培地を加えて約 1 0 m l とした。

上記 (1) での培養で得られた H U V E C をトリプシン / E D T A で剥がし、約  $2 \times 10^6$  個の H U V E C を 1 0 m l の培地に懸濁し、上述のマイクロキャリアと混合した。これを 2 0 0 m l 容のスピナーフラスコに移し、培地を 1 5 m l 加えて総容量を約 3 5 m l とした。5 0 ~ 6 0 r p m で 3 0 秒間攪拌し、その後 1 時間静置した。該攪拌、静置操作を 4 回繰り返すことにより H U V E C をマイクロキャリアに接着させた。1 6 0 r p m で一定時間攪拌することで、細胞にずり応力を負荷した。

### (3) RNA の調製

上記 (2) の方法で、ずり応力を 0. 5 時間、1 時間、1. 5 時間、2 時間、3 時間、4 時間、6 時間、1 0 時間、2 0 時間負荷させた H U V E C を、それぞれ  $1.6 \times 10^7$  ずつ調製した。これらの細胞から、チオシアン酸グアニジントリフルオロ酢酸セシウム法 [Methods in Enzymology, 154, 3 (1987)] により、全 RNA を調製した。ずり応力負荷時間の異なる、上記 9 種のサンプルについて、全 RNA 1 0 0  $\mu$  g ずつを混合し 9 0 0  $\mu$  g とした。全 RNA 9 0 0  $\mu$  g をオリゴ d T セルロースカラム (Collaborative Research 社製) に通過させることにより、ポリ (A) + RNA として mRNA 3 0. 9  $\mu$  g を取得した。

### (4) c D N A ライブラリーの作製

上記 (3) で取得した mRNA 3. 0  $\mu$  g を用いて、リンカープライマー法 [「遺伝子ライブラリーの作製法」野島博編] に従い c D N A 合成、B a m H I アダプターの付加、N o t I による切断反応を行った。得られた 2 本鎖 c D N A を、プラスミドベクター p A P 3 n e o [Genes to Cells, 3, 459 (1998)] の B g 1 I I / N o t I 間にライゲーションすることにより、c D N A の 5' 端が常にベクターの B g 1 I I サ

イト側にあるようにした。得られたライゲーション反応液を用い、該プラスミドを大腸菌MC1061A〔モレキュラー・クローニング 第2版〕にエレクトロポレーション法により導入し、cDNAライブラリーを作製した。

## 実施例 2

### サブトラクションライブラリーの作製

#### (1) 一本鎖DNAの調製

実施例1においてMC1061A内で増幅させて得られたcDNAライブラリーのプラスミド2 $\mu$ gを、エレクトロポレーション法により大腸菌XL1-Blue MRF' (Stratagene 社製) に導入した。4.5 mlのSOC培地〔モレキュラー・クローニング 第2版〕中、37℃で1時間激しく振とう培養した後、培養液全てを、50 $\mu$ g/mlのアンピシリンを含むLB培地〔モレキュラー・クローニング 第2版〕5.5 mlに加えた。37℃で5時間激しく振とう培養した後、培養液5 mlをアンピシリンを含む45 mlの2-YT培地〔モレキュラー・クローニング 第2版〕に植菌し、ここに $1 \times 10^{11}$  p f uのヘルパーファージR408 [Gene, 45, 333 (1986)]を加えた。37℃で12時間激しく振とう培養した後、培養液を滅菌チューブに移し、4℃で10,000 rpm、10分間遠心分離して大腸菌を沈殿させた。ファージを含む上澄みを新しい滅菌チューブに移し、再度遠心分離した。上澄みを孔径0.22 $\mu$ mの滅菌フィルター (Millipore 社製) に通し、大腸菌を完全に除いた。25 mlのファージ液あたり、10 $\times$ DNase緩衝液[100 mM Tris-HCl (pH 7.5)、100 mM MgCl<sub>2</sub>] 2.5 ml、20単位/ $\mu$ lのDNase I (ニッポンジーン社製) 1 $\mu$ lを添加し、37℃で30分間反応させた。ここに1/4容の20%ポリエチレングリコール (分子量6,000) / 2.5 M NaClを加えてよく混合し、室温に20分間静置した。4℃で10,000 rpm

m、10分間遠心分離し、上澄みを完全に除いた。得られたファージの沈殿を、400  $\mu$ lのTE[10mM Tris-HCl (pH 8.0)、1mM EDTA (pH 8.0)]に溶解し、25mg/mlのProteinase Kを25  $\mu$ l、10% SDSを4  $\mu$ l加えて42℃で1時間反応させた。フェノール処理、フェノール・クロロホルム処理、クロロホルム処理の後、エタノール沈殿を行った。得られたファージ1本鎖DNAの沈殿は、30  $\mu$ lのTEに溶解させた。

## (2) RNAのビオチン化

ずり応力を負荷していない、即ちマイクロキャリアに接着させただけのHUVECから、実施例1と同様の方法によりポリ(A)<sup>+</sup>RNAを調製した。このRNA 30  $\mu$ gに蒸留水を加えて20  $\mu$ lとし、ここに1  $\mu$ g/ $\mu$ lのPHOTOPROBE biotin (Vector Laboratories 社製) 30  $\mu$ lを暗所で加えた。チューブの蓋を開けて氷上に置き、約10cmの高さから水銀ランプを20分間照射してビオチン化を行った後、50  $\mu$ lの100mM Tris-HCl (pH 9.5)/1mM EDTA (pH 8.0)を加えた。ここに100  $\mu$ lの水飽和ブタノールを加え、激しく攪拌した。4℃で14,000rpm、5分間遠心分離後、上層のブタノール層を除いた。この操作をあと2回繰り返した。水層に100  $\mu$ lのクロロホルムを加えて激しく攪拌し、4℃で14,000rpm、5分間遠心分離後、水層を新しいチューブに移した。この操作を再度繰り返した後、エタノール沈殿を行った。回収されたRNAの沈殿を20  $\mu$ lの蒸留水に溶解させ、ビオチン化の操作を繰り返した。ビオチン化したRNAは、ハイブリダイゼーションまでエタノール沈殿の状態での-80℃に保存した。

## (3) 1本鎖DNAとRNAのハイブリダイゼーション

(2)で調製したビオチン化RNA 20  $\mu$ gを4℃、14,000rpm、15分間の遠心分離で回収し、8  $\mu$ lの蒸留水に溶解した。ここに、2×反応用緩衝液[80%ホルムアミド、100mM HEPES



(pH 7.5)、2 mM EDTA (pH 8.0)、0.2% SDS] 12.5  $\mu$ l、2.5 M NaCl を2.5  $\mu$ l、1  $\mu$ g/ $\mu$ l のポリ (A) (Amersham Pharmacia Biotech 社製) を1  $\mu$ l、および (1) で調製した、ずり応力を負荷した HUVEC 由来の cDNA ライブラリーの 1 本鎖 DNA を1  $\mu$ l (0.5  $\mu$ g/ $\mu$ l) 加え、総容量を 25  $\mu$ l とした。65°C で10 分間加熱した後、速やかに 42°C のヒートブロックに移した。2 晩、42°C で保温して、ハイブリダイゼーションを行った。

#### (4) サブトラクション、再ハイブリダイゼーション

ハイブリダイゼーションの終了した反応液に 400  $\mu$ l の緩衝液 [50 mM NaCl、50 mM HEPES (pH 7.5)、2 mM EDTA (pH 8.0)] を加え、ここに 2  $\mu$ g/ $\mu$ l のストレプトアビジン (Life Technologies 社製) 5  $\mu$ l を加えて混合した。室温に 5 分間置いた後、フェノール・クロロホルム処理を行った。水層を新しいチューブに移し、新たに 5  $\mu$ l のストレプトアビジンを加えた。室温に 5 分間置いた後、フェノール・クロロホルム処理を 2 回、クロロホルム処理を 1 回行うことで、サブトラクションを行った。水層をミリポアフィルター UFCP3TK50 (Millipore 社製) の上室にのせ、溶液が全て下室に流れ落ちるまで 4°C、10,000 rpm で遠心分離した。下室の溶液を除き、上室に 300  $\mu$ l の TE を加え遠心分離することでフィルターを洗浄した。この操作を繰り返した後、フィルターに捕獲された 1 本鎖 DNA を 30  $\mu$ l の 1/10 TE で回収した。これを真空乾燥させ、蒸留水を加えて 9  $\mu$ l とした。(2) で調製したビオチン化 RNA 10  $\mu$ g をエタノール沈殿させた後遠心分離して回収し、沈殿に上記 1 本鎖 DNA 溶液 9  $\mu$ l を加えた。ここに 12.5  $\mu$ l の 2×反応用緩衝液、2.5  $\mu$ l の 2.5 M NaCl、1  $\mu$ l のポリ (A) を加え、(3) と同様にして 2 回目のハイブリダイゼーションを行った後、上述した方法でサブトラクションを行った。以下、同様に 1 本鎖 DNA を回収し、

10  $\mu$ g のビオチン化RNAとハイブリダイズさせて3回目のサブトラクションを、5  $\mu$ g のビオチン化RNAを用い4回目のサブトラクションを行った。

#### (5) 2本鎖DNAの合成、大腸菌への導入

上記のように4回連続してサブトラクションを行った後、得られた1本鎖DNAを30  $\mu$ lの1/10 TEに回収した。このうち15  $\mu$ lに、蒸留水14  $\mu$ l、2  $\mu$ g/ $\mu$ lの配列番号159記載の塩基配列を有するプライマー伸長用プライマー1  $\mu$ lを加え、65℃で10分間加熱した。室温に5分間置いてプライマーを1本鎖DNAにアニーリングさせた後、10×反応緩衝液 (BcaBEST Dideoxy Sequencing Kitに添付のもの、宝酒造社製) 5  $\mu$ l、1 mM dNTP混合液10  $\mu$ l、3  $\mu$ g/ $\mu$ lの1本鎖DNA結合タンパク質 (USB社製) 0.5  $\mu$ l、2単位/ $\mu$ lの BcaBEST DNA polymerase (宝酒造社製) 2  $\mu$ l、蒸留水2.5  $\mu$ lを加えた。65℃で1時間反応させ、2本鎖DNAを合成した。該反応液に50  $\mu$ lの蒸留水を加え、フェノール・クロロホルム処理、クロロホルム処理を行った。ミリポアフィルターUFCP3TK50を用いて溶液を濃縮し、最終的に20  $\mu$ lのTEで2本鎖DNAを溶解した。このうち1/5量を用い、大腸菌MC1061Aにエレクトロポレーション法により該2本鎖DNAを導入した。

#### (6) リバースサブトラクション

(5)において得られた2本鎖DNAを導入した大腸菌MC1061Aを培養し、該大腸菌からプラスミドDNAを調製した。これを(1)の場合と同様にして大腸菌XL1-Blue MRF'に導入し、1本鎖DNAを調製した。ずり応力を負荷したHUVEC由来のmRNA 2  $\mu$ gを(2)の方法にしたがってビオチン化し、上述の1本鎖DNA 2  $\mu$ gと混合した。ここに2×反応用緩衝液12.5  $\mu$ l、2.5 M NaClを2.5  $\mu$ l、1  $\mu$ g/ $\mu$ lのポリ(A)を1  $\mu$ l、および蒸留水を加え、総容量を25  $\mu$ lとした。(3)の場合と同様、42℃で2晩、

ハイブリダイゼーションを行った。400  $\mu$ l の緩衝液〔500 mM NaCl、50 mM HEPES (pH 7.5)、2 mM EDTA (pH 8.0)〕を加え、ここに2  $\mu$ g/ $\mu$ l のストレプトアビジン7  $\mu$ l を加えて混合した。室温に5分間置いた後、フェノール・クロロホルムを加え、激しく混合した。室温で14,000 rpm、7分間遠心分離後、水層を除いた。ここに新たに400  $\mu$ l のTEを加えて激しく混合し、室温で14,000 rpm、7分間遠心分離後、水層を除いた。この操作をあと2回繰り返すことで、ビオチン化RNAとハイブリダイズしなかった1本鎖DNAを除去した。400  $\mu$ l のTEを加え、混合はせずにチューブの蓋を開けた状態で95°C、5分間加熱した。この後、氷上に5分間置いて変性させることで、フェノール・クロロホルム層にあった、ビオチン化RNAとハイブリダイズしていた1本鎖DNAをビオチン化RNAから外した。激しく混合して室温で14,000 rpm、7分間遠心分離後、水層を新しいチューブに移した。再度フェノール・クロロホルム処理を行った後、クロロホルム処理を行った。1本鎖DNAを含む水層をミリポアフィルターUFCP3TK50を用いて濃縮し、最終的に30  $\mu$ l の1/10 TEで1本鎖DNAを回収した。このうち15  $\mu$ l を真空乾燥させ、蒸留水を加えて9  $\mu$ l とした。ずり応力を負荷していないHUV EC由来のmRNA 5  $\mu$ g をビオチン化し、エタノール沈殿により回収し、沈殿に上記1本鎖DNA溶液9  $\mu$ l を加えた。ここに12.5  $\mu$ l の2・反应用緩衝液、2.5  $\mu$ l の2.5 M NaCl、1  $\mu$ l のポリ(A)を加え、(3)、(4)と同様にして通常のスブトラクションを行った。

即ち、4回連続してスブトラクションを行い、リバーサススブトラクションを1回、さらに通常のスブトラクションを1回行うことで、HUV ECにおいてずり応力負荷に伴い発現上昇する遺伝子が濃縮されたスブトラクションライブラリーを作製した。

### 実施例 3

#### ノーザンハイブリダイゼーションによる発現変動クローンの取得

実施例 2 で得られたサブトラクションライブラリー中に含まれる、ずり応力依存的に発現上昇するクローンを選択するため、ノーザンハイブリダイゼーションを行った。

##### (1) RNA のメンブレンへの転写

ずり応力を負荷した H U V E C、あるいは負荷しない H U V E C から実施例 1 と同様の方法により得られた全 RNA 4  $\mu$ g に、それぞれ蒸留水を加え 1.8  $\mu$ l とした。ここに 10  $\times$  M O P S 緩衝液 [80 mM 酢酸ナトリウム、197 mM M O P S、10 mM E D T A (pH 8.0)] 0.8  $\mu$ l、35%ホルムアルデヒド溶液 (ナカライテスク社製) 1.4  $\mu$ l、脱イオン化ホルムアミド 4  $\mu$ l を加えた。65  $^{\circ}$ C で 15 分間加熱した後、氷上に 5 分間置いて急冷し、全量を 1  $\times$  M O P S / 2%ホルムアルデヒド / 1%アガロースゲルで電気泳動した。泳動終了後、ゲルを蒸留水で 20 分間ずつ 3 回洗うことによりゲルからホルムアルデヒドを除いた。20  $\times$  S S C [3 M N a C l、0.3 M クエン酸ナトリウム] に 30 分間浸した後、20  $\times$  S S C を用いたキャピラリートランスファー法により、ゲル中の RNA をナイロンメンブレン B i o d y n e A (Pall BioSupport 社製) に転写した。転写終了後、メンブレンを 80  $^{\circ}$ C で 2 時間置くことにより、RNA をメンブレンに固定した。

##### (2) プローブのラベル化

実施例 2 で得られたサブトラクションライブラリー中、挿入 DNA 断片が 0.4 kb 以上であるクローンについて、プラスミドを S m a I と N o t I で切断し、挿入 DNA 断片を切り出した。断片の精製には QIAquick Gel Extraction Kit (QIAGEN 社製) を用い、方法はキットに添付のマニュアルに従った。精製した DNA 断片 50 ng 程度を鋳型とし、Random Primer DNA Labeling Kit Ver.2 (宝酒造社製)、および [ $\alpha$ - $^{32}$ P]d C T P (110 T B q / m m o l ; Amersham Pharmacia

Biotech 社製)を用いて該DNA断片をラベルし、プローブとして用いた。方法はキットに添付のマニュアルに従った。

### (3) ハイブリダイゼーション、オートラジオグラフィー

(1) で作製したメンブレンをハイブリバッグに入れ、直前に調製したハイブリダイゼーション液 [50%ホルムアミド、5×Denhardt's、5×SSC、0.1%SDS、変性サケDNA (0.1mg/ml)] を加えた。42℃で2時間以上保温し、プレハイブリダイゼーションを行った。(2) で調製したプローブを95℃で5分間加熱後、急冷し、変性させた。これをハイブリダイゼーション液と混合し、プレハイブリダイゼーションの終了したメンブレンに加えた。42℃で24時間以上保温し、ハイブリダイゼーションを行った。メンブレンをハイブリバッグから取り出し、2×SSC/0.1%SDS中、室温で10分間ゆっくりと振とうしてハイブリダイゼーション液をできるだけ除いた。次に0.15×SSC/0.1%SDS中、42℃で30分間ずつ2回洗浄した。洗浄操作の終了したメンブレンをX線フィルムに感光させ、オートラジオグラフィーを行った。全部で1026個のクローンの各々をA4RS-1～A4RS-1026と名付け、各々のクローンについてノーザンハイブリダイゼーションを行い、107個のずり応力依存的に発現が上昇するクローンを得た。

## 実施例 4

### 発現変動クローンの同定

#### (1) 塩基配列の決定

実施例 3 においてずり応力負荷により発現が上昇することが確認されたクローンに関して、377 DNA シークエンサー (Perkin Elmer 社製) を用いて塩基配列の決定を行なった。塩基配列の決定は、Perkin Elmer 社のダイプライマーサイクルシークエンシングキットを用いた。方法はキットに添付のマニュアルに従った。得られた塩基配列をデ

ータベース Gen Bank と比較することで、発現変動クローンの同定を行った。その結果、107個のクローンは88種類の遺伝子に分類された。88種類の中には、血管内皮細胞においてずり応力刺激により発現誘導されることが報告されている5種類の遺伝子、endothelin-1、monocyte chemotactic protein-1、heparin-binding EGF-like growth factor、thrombomodulin、transforming growth factor- $\beta$  をコードする遺伝子が含まれていた。したがって、血管内皮細胞においてずり応力刺激により発現誘導されることがこれまで報告されていない83種類の遺伝子を同定することができた。これらのうち、既知遺伝子は55種類であり、28種類は新規遺伝子であった。公知の配列中に一致する完全長 cDNA が存在せず expressed sequence tag (EST) とのみ一致するもの、あるいは公知の配列中に一致する配列が全くないもの、即ち新規遺伝子に関しては、相当する UniGene に含まれる EST を全て連結させ、出来るだけ長い配列をコンピュータ上で作製した。新規遺伝子中8種類については、後述する実施例5においてスファージベクターで作製した cDNA ライブラリーから完全長 cDNA をクローン化した。

#### (2) ずり応力依存的発現上昇を示す既知遺伝子

A4RS-016の塩基配列を決定したところ、これは thioredoxin reductase の配列 [Accession: X91247] (配列番号1) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号2に示した。thioredoxin reductase は、NADPHを用い thioredoxin を還元する酵素であり、細胞内抗酸化制御、シグナル伝達、NO産生など、様々な生理的反応に関与する。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図1のレーン1と図3のレーン1に示した。

A4RS-026の塩基配列を決定したところ、これは lipopolysaccharide-induced protein gene の配列 [Accession: Q51544] (配列番号3) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号4に示した。この遺伝子がコードするタンパク質は、他

の既知のタンパク質と顕著な相同性を示さず、機能も未知である。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図1のレーン2に示した。

A 4 R S - 0 4 0 の塩基配列を決定したところ、これは spliceosome-associated protein(SAP145)の配列 [Accession: U41371] (配列番号 5) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 6 に示した。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図1のレーン3に示した。

A 4 R S - 0 4 1 の塩基配列を決定したところ、これは human proline-rich membrane protein(PRMP)の配列 [Accession: V50494] (配列番号 7) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 8 に示した。PRMPは配列のみデータベースに登録されておりその機能は不明であるが、ラット neural membrane protein 35(NMP35) [Molecular and Cellular Neuroscience, 11, 260 (1998)]、NMDA受容体のグルタミン酸結合サブユニット [Accession: W62612] と顕著な相同性を示す。NMP35は、その機能は明らかにされていないが、NMDA受容体のグルタミン酸結合サブユニットと同様、脳特異的に発現しており、アミノ酸配列から推定される親水性の解析から膜蛋白質と推定されている。PRMPもまた、極めて疎水性が高いことから、膜蛋白質として機能する。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図1のレーン4と図3のレーン2に示した。

A 4 R S - 0 6 3 の塩基配列を決定したところ、これは puromycin-sensitive aminopeptidaseの配列 [Accession: AJ132583] (配列番号 9) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 10 に示した。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図1のレーン5と図3のレーン3に示した。

A 4 R S - 0 9 6 の塩基配列を決定したところ、これは human secreted protein gene 125 clone HSPAG15の配列 [Accession: V59635]

(配列番号 1 1) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 1 2 に示した。この遺伝子は配列のみバンクに登録されており、その機能は未知である。この遺伝子がコードするタンパク質は、他の既知のタンパク質と顕著な相同性を示さない。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 1 のレーン 6 と図 3 のレーン 4 に示した。

A 4 R S - 1 1 6 の塩基配列を決定したところ、これは *lamin C* の配列 [Accession: M13451] (配列番号 1 3) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 1 4 に示した。*lamin C* は、核膜の裏打ち蛋白質であり、細胞骨格形成因子のひとつである。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 1 のレーン 7、図 3 のレーン 5 に示した。

A 4 R S - 1 2 6 の塩基配列を決定したところ、これは cytokine-response gene CR8 の配列 [Accession: T43383] (配列番号 1 5) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 1 6 に示した。cytokine-response gene CR8 は、別名 DEC1 ともいい、basic helix-loop-helix モチーフを有する転写因子である。特に、神経分化に関与する HES ファミリーの転写因子群と相同性が高い。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 1 のレーン 8 に示した。

A 4 R S - 1 3 1 の塩基配列を決定したところ、これは human enhancer of filamentation (HEF1) の配列 [Accession: L43821] (配列番号 1 7) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 1 8 に示した。HEF1 は、SH3 ドメインを有し FAK と結合する活性を持つ、細胞骨格制御に関与するシグナル伝達分子である。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 1 のレーン 9 に示した。

A 4 R S - 1 4 8 の塩基配列を決定したところ、これは interferon-induced 15-kDa protein gene の配列 [Accession: M21786] (配列番号 1 9) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 2 0 に示した。この遺伝子がコードするタンパク質は、他の既



知のタンパク質と顕著な相同性を示さず、機能も未知である。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図1のレーン10に示した。

A4RS-154の塩基配列を決定したところ、これはLDL受容体の配列 [Accession: N60388] (配列番号21) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号22に示した。LDL受容体は、動脈硬化病変形成の原因のひとつであるLDLを内皮下に取り込む。培養ウシ大動脈内皮細胞にずり応力を負荷することで、LDL受容体を介したLDLの結合、取り込みが増加することが報告されている [Circulation, 76, 648 (1987)]。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図1のレーン11に示した。

A4RS-174の塩基配列を決定したところ、これは peripheral myelin protein(PMP)-22の配列 [Accession: Q32869] (配列番号23) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号24に示した。PMP-22は末梢神経系に存在するミエリンの構成因子であり、4つの膜貫通ドメインを有する膜タンパク質である。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図1のレーン12に示した。

A4RS-175の塩基配列を決定したところ、これはチロシンキナーゼ (tyrosine kinase) 受容体 UFO / Ark の配列 [Accession: S65125] (配列番号25) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号26に示した。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図1のレーン13に示した。

A4RS-194の塩基配列を決定したところ、これは calcium-ATPase HK2 の配列 [Accession: M23115] (配列番号27) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号28に示した。calcium-ATPase HK2 は、細胞内の小胞体膜に存在する。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図1のレーン14に示した。

A4RS-197の塩基配列を決定したところ、これは human arginine-rich protein の配列 [Accession: M83751] (配列番号29)

と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 30 に示した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列は、他の既知のタンパク質と顕著な相同性を示さず、その機能は未知であるが、原癌遺伝子の一種である可能性が示唆される。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 1 のレーン 15 に示した。

A4RS-260 の塩基配列を決定したところ、これは KIAA0025 の配列 [Accession: D14695] (配列番号 31) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 32 に示した。この遺伝子がコードするタンパク質は、他の既知のタンパク質と顕著な相同性を示さず、機能も未知である。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 1 のレーン 16、図 3 のレーン 6 に示した。

A4RS-271 の塩基配列を決定したところ、これは human high-mobility group phosphoprotein isoform 1-C(HMG1-C) の配列 [Accession: U28749] (配列番号 33) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 34 に示した。HMG1-C はその構造から転写因子である。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 1 のレーン 17、図 3 のレーン 7 に示した。

A4RS-307 の塩基配列を決定したところ、これは PRAD1 の配列 [Accession: X59798] (配列番号 35) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 36 に示した。PRAD1 は cyclin ファミリーの一で cyclin D1 とも呼ばれる。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 1 のレーン 18、図 3 のレーン 8 に示した。

A4RS-355 の塩基配列を決定したところ、これは KIAA0964 の配列 [Accession: AB023181] (配列番号 37) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 38 に示した。この遺伝子がコードするタンパク質は、ラット PSD-95/SAP90-associated protein-4(SAPAP-4)のヒトオーソログと判断される。SAPAP-4 は

膜に存在し、NMDA受容体のクラスタリングに関与すると考えられている。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図1のレーン19に示した。

A4RS-389の塩基配列を決定したところ、これは *lamin A* の配列 [Accession: M13452] (配列番号39) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号40に示した。*lamin A* は、核膜の裏打ち蛋白質であり、細胞骨格形成因子のひとつである。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図1のパネル20、図3のパネル9に示した。

A4RS-391の塩基配列を決定したところ、これは *non-muscle alpha actinin* の配列 [Accession: U48734] (配列番号41) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号42に示した。*alpha actinin* は、細胞骨格形成因子のひとつである。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図1のレーン21、図3のレーン10に示した。

A4RS-423の塩基配列を決定したところ、これは *gamma-filamin* の配列 [Accession: AF089841] (配列番号43) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号44に示した。*gamma-filamin* は *actin filament crosslinking protein* であり、*rac*、*rho* などの低分子量GTP結合タンパク質と結合することで *filopodia* 形成に関与する。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図1のレーン22に示した。

A4RS-431の塩基配列を決定したところ、これは *growth factor inducible immediate early gene product CYR61* の配列 [Accession: U62015] (配列番号45) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号46に示した。*CYR61* は、別名 *gig1*, *monocyte mature differentiation factor*, *connective tissue growth factor-2* とも呼ばれ、アミノ末端にシグナル配列を有する分泌因子である。ずり

応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図1のレーン23に示した。

A4RS-453の塩基配列を決定したところ、これは nuclear factor of activated T cells (NF-ATc) の配列 [Accession: U08015] (配列番号47) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号48に示した。NF-ATcは転写因子の構成因子のひとつである。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図1のレーン24に示した。

A4RS-492の塩基配列を決定したところ、これは GLI Kruppel-related protein の配列 [Accession: M77698] (配列番号49) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号50に示した。GLI-Kruppel related protein は、別名 YY1とも呼ばれ、抑制的に機能する転写因子である。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図1のレーン25に示した。

A4RS-507の塩基配列を決定したところ、これは human mRNA homologous to the p64 bovine chloride channel の配列 [Accession: Y12696] (配列番号51) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号52に示した。この遺伝子は配列のみが報告されており、機能は明らかでない。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図1のレーン26に示した。

A4RS-514の塩基配列を決定したところ、これは KIAA0080 の配列 [Accession: D38522] (配列番号53) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号54に示した。この遺伝子がコードするタンパク質は、膜タンパク質であるラット synaptotagmin XI のヒトオーソログと判断される。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図1のレーン27に示した。

A4RS-523の塩基配列を決定したところ、これは nicotinamide N-methyltransferase の配列 [Accession: U08021] (配列番号55)

と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 56 に示した。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 1 のレーン 28 に示した。

A4RS-544 の塩基配列を決定したところ、これは *H.sapiens* mRNA for surface glycoprotein の配列 [Accession: Z50022] (配列番号 57) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 58 に示した。この遺伝子がコードするタンパク質は I 型の膜タンパク質である。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 1 のレーン 29 に示した。

A4RS-547 の塩基配列を決定したところ、これは *early growth response gene alpha* (EGR- $\alpha$ ) の配列 [Accession: S81439] (配列番号 59) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 60 に示した。EGR- $\alpha$  は転写因子であり、そのホモログの EGR-1 は内皮細胞においてずり応力により活性化することが報告されている [Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 17, 2280, (1997)]。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 1 のレーン 30 に示した。

A4RS-557 の塩基配列を決定したところ、これは SF2p33 の配列 [Accession: M69040] (配列番号 61) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 62 に示した。SF2p33 は核内因子であり、pre-mRNA のスプライシングに必須である。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 1 のレーン 31 に示した。

A4RS-577 の塩基配列を決定したところ、これは p66<sup>shc</sup> の配列 [Accession: U73377] (配列番号 63) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 64 に示した。shc はチロシンキナーゼからの刺激を ras へ伝達する、シグナル伝達分子である。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 1 のレーン 32

に示した。

A 4 R S - 5 8 8 の塩基配列を決定したところ、これは lysosomal acid lipase (L A L) の配列 [Accession: M74775] (配列番号 6 5) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 6 6 に示した。L A L は別名 cholesteryl esterase で、細胞内に取り込まれた cholesteryl ester を加水分解する酵素である。この遺伝子が欠損すると cholesteryl ester storage disease となり動脈硬化の原因となる。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンプロットを、図 1 のレーン 3 3 に示した。

A 4 R S - 6 0 2 の塩基配列を決定したところ、これは  $N^G, N^G$ -dimethylarginine dimethylaminohydrolase (D D A H) の配列 [Accession: AB001915] (配列番号 6 7) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 6 8 に示した。D D A H は  $N^G$ -mono-methyl-L-arginine (M M A) と  $N^G, N^G$ -dimethyl-L-arginine (D M A) を c i t r u l l i n に加水分解する。M M A と D M A は N O 合成酵素の基質アナログであることから、N O の合成を阻害する。即ち、D D A H は N O 合成を間接的に誘導する。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンプロットを、図 1 のレーン 3 4、図 3 のレーン 1 1 に示した。

A 4 R S - 6 0 8 の塩基配列を決定したところ、これは serum deprivation response (S D P R) の配列 [Accession: AF085481] (配列番号 6 9) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 7 0 に示した。ヒト S D P R は配列が登録されているのみであるが、マウスオーソログである s d r は、N I H 3 T 3 において血清飢餓により誘導発現することが報告されている。しかし、その機能は未知である。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンプロットを、図 1 のレーン 3 5 に示した。

A 4 R S - 6 1 2 の塩基配列を決定したところ、これは regulator of G protein signaling (R G S 3) の配列 [Accession: U27655] (配列

番号 7 1) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 7 2 に示した。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 1 パネル 3 6 に示した。

A 4 R S - 6 2 5 の塩基配列を決定したところ、これは cytokine-inducible nuclear protein C - 1 9 3 の配列 [Accession: X83703] (配列番号 7 3) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 7 4 に示した。この遺伝子は内皮細胞において T N F -  $\alpha$ 、L P S などの炎症刺激に伴って発現する。この遺伝子がコードするアミノ酸配列は、他の既知のタンパク質と顕著な相同性を示さないが、核内因子であることは証明されている。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 1 のレーン 3 7 に示した。

A 4 R S - 6 6 6 の塩基配列を決定したところ、これは laminin B1 chain の配列 [Accession: M61916] (配列番号 7 5) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 7 6 に示した。laminin B1 chain は糖タンパク質であり、細胞外マトリクス的一种である。ウシ動脈内皮細胞において、ずり応力負荷による laminin タンパク質の増加が報告されている [Laboratory Investigation, 73, 565 (1995)]。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 1 のレーン 3 8 に示した。

A 4 R S - 6 6 8 の塩基配列を決定したところ、これは m a t r i x G l a p r o t e i n (M G P) の配列 [Accession: M58549] (配列番号 7 7) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 7 8 に示した。M G P は細胞外マトリクス的一种であり、この遺伝子のノックアウトマウスは動脈と軟骨での石灰化が生じ致死になることが報告されている [Nature, 386, 78 (1997)]。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 1 のレーン 3 9 に示した。

A 4 R S - 6 7 4 の塩基配列を決定したところ、これは P T X 3 (配列番号 7 9) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列

番号 80 に示した。PTX3 は p e n t r a x i n ファミリーの一つであり、アミノ末端にシグナル配列を有する分泌因子である。血管内皮細胞、単球において、IL-1 や TNF- $\alpha$  などの炎症性刺激により発現することが報告されている。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 1 のレーン 40 に示した。

A4RS-682 の塩基配列を決定したところ、これは connective tissue growth factor の配列 [Accession: X78947] (配列番号 81) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 82 に示した。connective tissue growth factor は、アミノ末端側にシグナル配列を有する分泌因子であり、発達した動脈硬化巣での発現が報告されている [Circulation, 95, 831 (1997)]。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 1 のレーン 41 に示した。

A4RS-751 の塩基配列を決定したところ、これは FLI-1 の配列 [Accession: Q50644] (配列番号 83) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 84 に示した。FLI-1 は、ERGB と呼ばれ、ETS ファミリーに属する転写因子である。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 2 のレーン 42 に示した。

A4RS-781 の塩基配列を決定したところ、これは HLA-E の配列 [Accession: X56841] (配列番号 85) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 86 に示した。HLA-E は MHC class I タンパク質の一種である。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 2 のレーン 43 に示した。

A4RS-784 の塩基配列を決定したところ、これは plasminogen activator inhibitor(PAI)の配列 [Accession: M16006] (配列番号 87) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 88 に示した。PAI は、plasminogen activator と拮抗的に働く。ずり応力負荷によりその発現が減少するという報告がある [Blood, 87, 2314



(1996)]。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図2のレーン44、図3のレーン12に示した。

A4RS-817の塩基配列を決定したところ、これは keratin 18の配列 [Accession: M26326] (配列番号89)と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号90に示した。keratin 18は中間フィラメントの一種である。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図2のレーン45に示した。

A4RS-818の塩基配列を決定したところ、これは human secreted protein gene 5 clone HELDY41の配列 [Accession: V34315] (配列番号91)と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号92に示した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列は、human hedgehog interacting protein [Accession: W56538]の部分配列と一致している。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図2のレーン46に示した。

A4RS-914の塩基配列を決定したところ、これは monocyte-derived neutrophil-activating protein (MONAP)の配列 [Accession: M26383] (配列番号93)と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号94に示した。MONAPは別名 interleukin 8(IL-8)であり、動脈硬化の発症との関連性が強く示唆されている。実際に動脈硬化プラークのマクロファージにおいてmRNAレベル、タンパク質レベルでの強い発現が報告されている [Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 16, 1007 (1996)]。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図2のレーン47に示した。

A4RS-929の塩基配列を決定したところ、これは MUC18 glycoproteinの配列 [Accession: M28882] (配列番号95)と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号96に示した。MUC18はMel-CAM、あるいはCD146とも呼ばれ、免疫グロブリン様ドメインを有する細胞接着因子である。ずり応力依存的発現上

昇を示すノーザンブロットを、図2のレーン48に示した。

A4RS-935の塩基配列を決定したところ、これは nuclear speckle-type protein(SPOP)の配列 [Accession: AJ000644] (配列番号97)と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号98に示した。SPOPはスプライシング因子と相互作用すると考えられる核内因子である。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図2のレーン49に示した。

A4RS-938の塩基配列を決定したところ、これは thrombospondin(TSP)の配列 [Accession: X14787] (配列番号99)と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号100に示した。TSPは細胞外マトリクスとして機能する糖タンパク質であり、癌化、血管新生を阻害する作用を有する。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図2のレーン50に示した。

A4RS-939の塩基配列を決定したところ、これは caveolin の配列 [Accession: Z18951] (配列番号101)と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号102に示した。caveolinは細胞膜に存在する caveolae の主要構成因子であり、nitric oxide(NO)synthase と相互作用することでNO産生制御に関与することが報告されている [J. Biol. Chem., 273, 34724(1998)]。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図2のレーン51に示した。

A4RS-945の塩基配列を決定したところ、これは human BENE mRNA の配列 [Accession: U17077] (配列番号103)と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号104に示した。BENEはT cell surface glycoprotein MALと相同性を有する膜タンパク質である。内皮細胞において、酸化リポタンパク質の構成因子である lysophosphatidyl choline(lysoPC)により発現上昇することから、動脈硬化との関連性が示唆されている [J. Biochemistry, 123, 1119 (1998)]。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図2の

レーン 5 2 に示した。

A 4 R S - 9 4 7 の塩基配列を決定したところ、これは 1,4-alpha-glucan branching enzyme の配列 [Accession: L07956] (配列番号 1 0 5) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 1 0 6 に示した。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 2 のレーン 5 3 に示した。

A 4 R S - 9 4 8 の塩基配列を決定したところ、これは ferritin H の配列 [Accession: M11146] (配列番号 1 0 7) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 1 0 8 に示した。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 2 のレーン 5 4 に示した。

A 4 R S - 9 4 9 の塩基配列を決定したところ、これは human PAST(HPAST)の配列 [Accession: AF001434] (配列番号 1 0 9) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 1 1 0 に示した。HPASTは、ハエ由来の糖タンパク質である PAST-1 と相同性を有する。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 2 のレーン 5 5 に示した。

### (3) ずり応力依存的発現上昇を示す部分長新規遺伝子

A 4 R S - 0 1 1 の塩基配列を決定したところ、これは UniGene Hs.71475 に含まれる EST 群と一致した。一致する EST を連結することで、配列番号 1 1 1 に示した配列を得ることができた。この配列がコードするアミノ酸配列を配列番号 1 1 2 に示した。この配列がコードするアミノ酸配列は、他の既知のタンパク質と顕著な相同性を示さない。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 2 のレーン 5 6 に示した。

A 4 R S - 1 1 5 の塩基配列を決定したところ、これは UniGene Hs.3742 に含まれる EST 群と一致した。一致する EST を連結することで、配列番号 1 1 3 に示した配列を得ることができた。この配列がコードするアミノ酸配列を配列番号 1 1 4 に示した。この遺伝子はラット

S E C 6 1 [Accession: M96630] と非常に高い相同性を示し、ヒトのオーソログと考えられる。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 2 のレーン 5 7、図 3 のレーン 1 3 に示した。

A 4 R S - 1 4 3 の塩基配列を決定したところ、これは UniGene Hs.5307 に含まれる E S T 群と一致した。一致する E S T を連結することで、配列番号 1 1 5 に示した配列を得ることができた。この配列中には 5 0 アミノ酸以上から成る O R F が存在せず、非翻訳領域と考えられる。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 2 のレーン 5 8、図 3 のレーン 1 4 に示した。

A 4 R S - 1 7 1 の塩基配列を決定したところ、これと完全一致する配列はデータバンク中に存在しなかった。塩基配列を配列番号 1 1 6 に示した。この配列中には 5 0 アミノ酸以上から成る O R F が存在せず、非翻訳領域と考えられる。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 2 のレーン 5 9 に示した。

A 4 R S - 1 9 3 の塩基配列を決定したところ、これは UniGene Hs.112157 に含まれる E S T 群と一致した。一致する E S T を連結することで、配列番号 1 1 7 に示した配列を得ることができた。この配列がコードするアミノ酸配列を配列番号 1 1 8 に示した。この配列がコードするタンパク質は、他の既知のタンパク質と顕著な相同性を示さない。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 2 のレーン 6 0、図 3 のレーン 1 5 に示した。

A 4 R S - 2 8 0 の塩基配列を決定したところ、これは UniGene Hs.109017 に含まれる E S T 群と一致した。一致する E S T を連結することで、配列番号 1 1 9 に示した配列を得ることができた。この配列がコードするアミノ酸配列を配列番号 1 2 0 に示した。この遺伝子はヒト ras-like protein TC10 [Accession: M31470] と 8 7 % の高い相同性を示し、新規ヒト低分子量 G T P 結合タンパク質と考えられる。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 2 のレーン 6 1、図 3 のレーン 1

6 に示した。

A 4 R S - 4 0 2 の塩基配列を決定したところ、これは UniGene Hs.181077 に含まれる E S T 群と一致した。一致する E S T を連結することで、配列番号 1 2 1 に示した配列を得ることができた。この配列がコードするアミノ酸配列を配列番号 1 2 2 に示した。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 2 のレーン 6 2、図 3 のレーン 1 7 に示した。

A 4 R S - 5 3 3 の塩基配列を決定したところ、これは E S T クローン、R07925、T86046 と一致した。一致する E S T を連結することで、配列番号 1 2 3 に示した配列を得ることができた。この配列がコードするアミノ酸配列を配列番号 1 2 4 に示した。この配列がコードするアミノ酸配列は、他の既知のタンパク質と顕著な相同性を示さない。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 2 のレーン 6 3 に示した。

A 4 R S - 6 0 4 の塩基配列を決定したところ、これは UniGene Hs.34160 に含まれる E S T 群と一致した。一致する E S T を連結することで、配列番号 1 2 5 に示した配列を得ることができた。この配列がコードするアミノ酸配列を配列番号 1 2 6 に示した。この配列がコードするタンパク質は、他の既知のタンパク質と顕著な相同性を示さない。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 2 のレーン 6 4、図 4 のレーン 1 8 に示した。

A 4 R S - 6 1 5 の塩基配列を決定したところ、これは UniGene Hs.193974 に含まれる E S T 群と一致した。一致する E S T を連結することで、配列番号 1 2 7 に示した配列を得ることができた。この配列がコードするアミノ酸配列を配列番号 1 2 8 に示した。この配列がコードするタンパク質は、他の既知のタンパク質と有意な相同性を示さない。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 2 のレーン 6 5 に示した。

A 4 R S - 6 1 9 の塩基配列を決定したところ、これは UniGene

Hs.14512 に含まれる E S T 群と一致した。一致する E S T を連結することで、配列番号 1 2 9 に示した配列を得ることができた。この配列中には 5 0 アミノ酸以上から成る O R F が存在せず、非翻訳領域と考えられる。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンプロットを、図 2 のレーン 6 6 に示した。

A 4 R S - 6 2 6 の塩基配列を決定したところ、これと完全一致する配列はデータバンク中に存在しなかった。塩基配列を配列番号 1 3 0 に示した。この配列中には 5 0 アミノ酸以上から成る O R F が存在せず、非翻訳領域と考えられる。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンプロットを、図 2 のレーン 6 7、図 4 のレーン 1 9 に示した。

A 4 R S - 6 7 6 の塩基配列を決定したところ、これは UniGene Hs.8881 に含まれる E S T 群と一致した。一致する E S T を連結することで、配列番号 1 3 1 に示した配列を得ることができた。この配列中には 5 0 アミノ酸以上から成る O R F が存在せず、非翻訳領域と考えられる。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンプロットを、図 2 のレーン 6 8 に示した。

A 4 R S - 6 7 9 の塩基配列を決定したところ、これと完全一致する配列はデータバンク中に存在しなかった。塩基配列を配列番号 1 3 2 に示した。この配列中には 5 0 アミノ酸以上から成る O R F が存在せず、非翻訳領域と考えられる。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンプロットを、図 2 のレーン 6 9 に示した。

A 4 R S - 7 3 7 の塩基配列を決定したところ、これと完全一致する配列はデータバンク中に存在しなかった。塩基配列を配列番号 1 3 3 に示した。この配列中には 5 0 アミノ酸以上から成る O R F が存在せず、非翻訳領域と考えられる。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンプロットを、図 2 のレーン 7 0 に示した。

A 4 R S - 7 8 0 の塩基配列を決定したところ、これは UniGene Hs.34489 に含まれる E S T 群と一致した。一致する E S T を連結するこ

とで、配列番号 1 3 4 に示した配列を得ることができた。この配列中には 5 0 アミノ酸以上から成る O R F が存在せず、非翻訳領域と考えられる。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンプロットを、図 2 のレーン 7 1 に示した。

A 4 R S - 8 2 6 の塩基配列を決定したところ、これは UniGene Hs.7348 に含まれる E S T 群と一致した。一致する E S T を連結することで、配列番号 1 3 5 に示した配列を得ることができた。この配列がコードするアミノ酸配列を配列番号 1 3 6 に示した。この配列がコードするタンパク質は、他の既知のタンパク質と顕著な相同性を示さない。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンプロットを、図 2 のレーン 7 2 に示した。

A 4 R S - 9 1 6 の塩基配列を決定したところ、これは UniGene Hs.105695 に含まれる E S T 群と一致した。一致する E S T を連結することで、配列番号 1 3 7 に示した配列を得ることができた。この配列がコードするアミノ酸配列を配列番号 1 3 8 に示した。この配列がコードするタンパク質は、他の既知のタンパク質と顕著な相同性を示さない。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンプロットを、図 2 のレーン 7 3、図 4 のレーン 2 0 に示した。

A 4 R S - 9 3 3 の塩基配列を決定したところ、これは E S T クローン AI391599 と一致した。一致する E S T を連結することで、配列番号 1 3 9 に示した配列を得ることができた。この配列がコードするアミノ酸配列を配列番号 1 4 0 に示した。この配列がコードするタンパク質は、他の既知のタンパク質と顕著な相同性を示さない。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンプロットを、図 2 のレーン 7 4 に示した。

A 4 R S - 9 4 3 の塩基配列を決定したところ、これは UniGene Hs.186838 に含まれる E S T 群と一致した。一致する E S T を連結することで、配列番号 1 4 1 に示した配列を得ることができた。この配列がコードするアミノ酸配列を配列番号 1 4 2 に示した。この配列がコード

するアミノ酸配列は zinc finger モチーフを有し、トリ由来 zinc finger 5 protein [Accession: U51640] 67% の相同性を示した。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図2のレーン75に示した。

## 実施例 5

### 完全長 cDNA のクローン化

実施例3において取得した、ずり応力依存的に発現上昇する新規DNAは、ほとんどの場合、そのインサートの長さがノーザンブロットティングで検出される mRNA の大きさより顕著に短かった。即ち、サブトラクションライブラリーから得られたクローンは、全長 cDNA ではなく部分 cDNA 断片であると判断された。そこで、新規DNAのうち8種類について、それらの全長 cDNA を cDNA ライブラリーから取得し直した。

#### (1) $\lambda$ ファージベクターを用いた cDNA ライブラリーの作製

実施例1において取得した HUVEC 由来ポリ(A)<sup>+</sup>RNA 4.8  $\mu$ g に、オリゴ(dT)-XhoI プライマー(配列番号160) 3.2  $\mu$ g を加え、蒸留水を加えて 6.8  $\mu$ l とした。70°C で10分間加熱後、氷上に移し急冷した。該溶液に、5×逆転写酵素反応用緩衝液(酵素に添付されていたもの) 4  $\mu$ l、100 mM DTT を 2  $\mu$ l、dNTP 混合液[10 mM dATP、10 mM dGTP、10 mM dTTP、5 mM 5-methyl dCTP] を 1.2  $\mu$ l、トレーサーとして [ $\alpha$ -<sup>32</sup>P]dATP (110 TBq/mmol; Amersham Pharmacia Biotech 社製) 1  $\mu$ l を氷上で添加した。37°C で2分間保温後、逆転写酵素 Superscript II RNaseH<sup>-</sup> Reverse transcriptase 5  $\mu$ l (1,000 単位; Life Technologies 社製) を添加し、44°C で1時間反応させて cDNA を合成した。該反応液に 0.8  $\mu$ l の 0.5 M EDTA (pH 8.0) を加えて反応を止め、フェノール・クロロホルム処理、クロロホルム処理の後、エタノール沈殿により cDNA と



mRNAのハイブリッドを回収した。沈殿を $17\mu\text{l}$ の蒸留水に溶解させ、ここに $5\mu\text{l}$ の $5\times$ 反应用緩衝液（酵素に添付のもの）、 $2.5\mu\text{l}$ の $100\mu\text{M}$  dGTP、および $15$ 単位/ $\mu\text{l}$ の Terminal deoxynucleotidyl transferase (Life Technologies 社製) を $0.5\mu\text{l}$  添加した。 $37^\circ\text{C}$ で $30$ 分間反応させ、cDNAの $3'$ 末端にオリゴdGを付加した。該反応液に $5\mu\text{l}$ の $0.5\text{M}$  EDTA (pH 8.0) を加えて反応を止め、フェノール・クロロホルム処理、クロロホルム処理の後、エタノール沈殿を行った。得られた沈殿を $20.7\mu\text{l}$ の蒸留水に溶解させ、反应用緩衝液A [ $200\text{mM}$  Tris·HCl (pH 8.75)、 $100\text{mM}$  KCl、 $100\text{mM}$   $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 、 $20\text{mM}$   $\text{MgSO}_4$ 、 $1\%$  Triton X-100、 $1\text{mg}/\text{ml}$  BSA]  $1.5\mu\text{l}$ 、反应用緩衝液B [ $200\text{mM}$  Tris·HCl (pH 9.2)、 $600\text{mM}$  KCl、 $20\text{mM}$   $\text{MgCl}_2$ ]  $1.5\mu\text{l}$ 、オリゴ(dC) NotI プライマー（配列番号161） $0.3\mu\text{g}$ 、 $10\text{mM}$  dNTP 混合液  $0.75\mu\text{l}$ 、 $10\text{mM}$   $\beta\text{-NADl}$ 、 $5\mu\text{l}$ を加えて総容量を $27.45\mu\text{l}$ とした。 $55^\circ\text{C}$ で $5$ 分間保温した後、 $5$ 単位/ $\mu\text{l}$ の ExTaq DNA polymerase（宝酒造社製） $1.5\mu\text{l}$ 、 $100$ 単位/ $\mu\text{l}$ の Ampligase（Epicentre 社製） $0.75\mu\text{l}$ 、 $5$ 単位/ $\mu\text{l}$ の Hybridase（Epicentre 社製） $0.3\mu\text{l}$ を添加した。サーマルサイクラー DNA engine（MJ Research 社製）を用い、 $1$ 分間あたり $0.3^\circ\text{C}$ の速度で、 $55^\circ\text{C}$ から $35^\circ\text{C}$ までゆっくりと温度を下げ、その後 $35^\circ\text{C}$ で $15$ 分間保温してプライマーを鋳型1本鎖cDNAにアニーリングさせた。その後 $72^\circ\text{C}$ で $15$ 分間保温し第2ストランドDNAの伸長反応を行った。このアニーリング、伸長反応のサイクルをあと3回繰り返すことで、mRNAを分解しcDNAを2本鎖にした。該反応液に $0.5\text{M}$  EDTA (pH 8.0)  $0.5\mu\text{l}$ 、 $10\%$  SDS を $0.5\mu\text{l}$ 、 $20\mu\text{g}/\mu\text{l}$ の Proteinase K を $0.5\mu\text{l}$ 添加して $45^\circ\text{C}$ で $15$

分間保温し、反応を停止して酵素を失活させた。フェノール・クロロホルム処理、クロロホルム処理の後、エタノール沈殿を行い、得られた沈殿を  $44\ \mu\text{l}$  の蒸留水に溶解させた。ここに  $10\times$  反応用緩衝液（酵素に添付のもの）  $5\ \mu\text{l}$ 、XhoI（ $10$  単位/ $\mu\text{l}$ ；宝酒造社製）  $1\ \mu\text{l}$  を添加し、 $37^\circ\text{C}$  で  $2$  時間反応させ、オリゴ（dT）-XhoI プライマー内の XhoI サイトを切断した。該反応液に  $5\text{M}$  NaCl を  $0.5\ \mu\text{l}$ 、NotI（ $10$  単位/ $\mu\text{l}$ ；宝酒造社製）  $1\ \mu\text{l}$  を添加し、 $37^\circ\text{C}$  で  $2$  時間反応させてオリゴ（dC）NotI プライマー内の NotI サイトを切断した。 $400\text{bp}$  以下の短い cDNA および未反応のプライマーとヌクレオチドを除くため、TE 緩衝液で平衡化させた *Size Sep-400* スパンカラム（Amersham Pharmacia Biotech 社製）に該反応液を乗せて  $400\text{g}$  で  $2$  分間遠心分離し、溶出液をフェノール・クロロホルム処理、クロロホルム処理により精製した。クローニングベクター  $\lambda$  ZAP II（Stratagene 社製）  $5\ \mu\text{g}$ （ $5\ \mu\text{l}$ ）に  $10\times$  反応用緩衝液（宝酒造社製）  $8\ \mu\text{l}$ 、蒸留水  $62\ \mu\text{l}$ 、XhoI  $50$  単位（ $5\ \mu\text{l}$ ）を添加し、 $37^\circ\text{C}$  で  $4$  時間反応させた。該反応液に、 $5\text{M}$  NaCl  $1\ \mu\text{l}$  と NotI  $50$  単位（ $5\ \mu\text{l}$ ）を添加して  $37^\circ\text{C}$  でさらに  $4$  時間反応させ、ベクターの XhoI サイトと NotI サイトを切断した。該反応液に、 $10\times$  反応用緩衝液（酵素に添付のもの）  $9\ \mu\text{l}$ 、 $0.025$  単位の温度感受性アルカリ性フォスファターゼ（Life Technologies 社製）を添加し、 $65^\circ\text{C}$  で  $15$  分間反応させてベクターの XhoI 切断末端と NotI 切断末端の  $5'$  端を脱リン酸化した。該反応液に  $10\ \mu\text{l}$  の反応停止液（酵素に添付のもの）を添加して反応を止め、フェノール・クロロホルム処理、クロロホルム処理の後、エタノール沈殿により回収した。このベクター  $0.25\ \mu\text{g}$  に、上記で精製した cDNA を加えてエタノール沈殿を行い、回収したベクター DNA と cDNA をリガーゼ緩衝液 [ $100\text{mM}$  Tris-HCl ( $\text{pH } 7.6$ )、 $5\text{mM}$   $\text{MgCl}_2$ 、 $300\text{mM}$  NaCl]  $4\ \mu\text{l}$  に溶解させ、ライ

ゲーションキット ver. 1 (宝酒造社製) の B 液  $4\mu\text{l}$  を添加して  $26^{\circ}\text{C}$  で 10 分間反応させ、ベクター DNA に cDNA を結合させた。該反応液を  $4\mu\text{l}$  ずつ  $\lambda$  phage Packaging Extract Gigapack  $\beta$  Gold (Stratagene 社製) を用いてパッケージングを行った。具体的試薬および方法は、キットに付与されているマニュアルに従った。得られたファージを大腸菌 XL1-Blue MRF' 株に感染させてタイターを測定した。さらに、ファージをプレート上で増殖させた後に SM 緩衝液 (組成は Stratagene 社のマニュアルに記載) 中に回収することにより cDNA ライブラリーを 1 回増幅し、最終的な cDNA ライブラリーとした。タイターの測定およびライブラリー増幅の具体的な方法は、 $\lambda$  ファージパッケージングキットに付与されているマニュアルに従った。

## (2) プラークハイブリダイゼーションによる完全長 cDNA の取得

(1) において作製したライブラリーについて、プラークの DNA をナイロンメンブレン Hybond N+ (Amersham Pharmacia Biotech 社製) にブロットニングした。鋳型として実施例 2 で得られたサブトラクションライブラリー由来のプラスミドを、プライマーとして各遺伝子特異的なものを合成し、PCR DIG ラベリング・ミックス (Boehringer Mannheim 社製) を添加して PCR を行い、各遺伝子特異的な断片を増幅し標識した。該 DNA 断片をプローブとして用い、Boehringer Mannheim 社のマニュアルに従ってハイブリダイゼーションおよび、ポジティブプラークの検出を行った。ポジティブプラークは SM 緩衝液中で増幅させ、ヘルパーファージ Ex Assist (Stratagene 社製) を用いてプラスミド化した。プラスミド化の具体的な方法は、Stratagene 社のマニュアルに従った。

## (2) 塩基配列の決定

得られたそれぞれの cDNA クローンの塩基配列は、Perkin Elmer 社の 377 DNA シークエンサーを用いて決定した。塩基配列決定のための具体的試薬および方法はパーキンエルマー社のダイプライマーシーク

エンシング F S レディーリアクション (Dye Primer Cycle Sequencing FS Ready Reaction) キットを使用し、キットに添付のマニュアルに従った。また、この塩基配列を 3 フレームでアミノ酸配列に翻訳し、オープンリーディングフレーム (O R F) が存在するかどうか調べた。

### (3) 完全長 c D N A の相同性解析

#### ① A 4 R S - 0 0 2

ブランクハイブリダイゼーションの結果取得された完全長 c D N A クローン p f A 4 R S - 0 0 2 - 1 の c D N A の全塩基配列を決定し、得られた塩基配列を配列番号 1 4 3 に示した。クローン p f A 4 R S - 0 0 2 - 1 を導入した大腸菌 D H 5  $\alpha$  株 (*Escherichia coli* DH5  $\alpha$  /pfA4RS-002-1) はブタベスト条約下で工業技術院生命工学工業技術研究所 (日本国茨城県つくば市東 1 - 1 - 3) に平成 11 年 8 月 5 日付で受託番号 F E R M B P - 6 8 2 2 で国際寄託されている。A 4 R S - 0 0 2 の塩基配列中には、3 9 0 アミノ酸から成る O R F が観察され (配列番号 1 4 4 にアミノ酸配列を示した)、相同性解析の結果、免疫グロブリンファミリーに属する蛋白質と有意な相同性を示すことがわかった。その中でも特に、ヒト大腸癌の特異的マーカーである A 3 3 a n t i g e n [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94, 469 (1997)]、ウィルスの受容体蛋白質である C A R (Coxsackie and adenovirus receptor) [Science, 275, 1320 (1997)] と高い相同性を示した。これらの因子は、その一次構造から I 型の膜蛋白質であることが予測されている。アミノ酸配列から推定した親水性の解析から、A 4 R S - 0 0 2 のアミノ末端 2 9 残基が分泌シグナルと推定され、また、2 4 9 ~ 2 7 0 番目に疎水性の高い、膜貫通領域と考えられる配列が存在している。免疫グロブリンファミリーに属する I C A M - 1 や V C A M - 1 がずり応力依存発現変動を示すことから、A 4 R S - 0 0 2 は免疫グロブリンファミリーに属し、膜蛋白質として機能していることが推測される。ずり応力依存発現上昇を示すノーザンブロットを、図 2 のレーン 7 6、図

4 のレーン 2 1 に示した。

② A 4 R S - 0 4 9

ブラックハイブリダイゼーションの結果取得された完全長 c D N A クローク p f A 4 R S - 0 4 9 - 1 の c D N A の全塩基配列を決定し、得られた塩基配列を配列番号 1 4 5 に示した。クローク p f A 4 R S - 0 4 9 - 1 を導入した大腸菌 D H 5  $\alpha$  株 (*Escherichia coli* DH5  $\alpha$  /pfA4RS-049-1) はブタペスト条約下で工業技術院生命工学工業技術研究所 (日本国茨城県つくば市東 1 - 1 - 3) に平成 11 年 8 月 5 日付けで受託番号 F E R M B P - 6 8 2 3 で国際寄託されている。A 4 R S - 0 4 9 の塩基配列中には、8 8 1 アミノ酸から成る O R F が観察された (配列番号 1 4 6 にアミノ酸配列を示した)。相同性解析の結果、A 4 R S - 0 4 9 がコードする蛋白質は、マウス由来 3 B P - 1 (SH3 domain binding protein) [EMBO J., 14, 3127 (1995)] をはじめ、r h o G A P、A b r といった種々の GTPase-activating protein (G A P) と有意な相同性を示した。G A P とは、r a s、r a b といった低分子量 G T P 結合蛋白質の G T P a s e 活性を制御するファミリーで、A 4 R S - 0 4 9 が相同性を示したのは、r h o、r a c などの細胞骨格制御に関与すると考えられているサブファミリーに特異的な G A P である。A 4 R S - 0 4 9 がコードするアミノ酸配列中には、既知の G A P 間で保存されている G T P a s e 活性化ドメインが存在し、A 4 R S - 0 4 9 が G A P として機能することが推測される。また、データベース中には A 4 R S - 0 4 9 がコードする蛋白質と優位な相同性を示す、機能未知の線虫 [Accession: Z73425]、酵母 [Accession: Z97210] 由来の遺伝子が登録されており、A 4 R S - 0 4 9 が進化上よく保存された遺伝子であることが予想される。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンプロットを、図 2 のレーン 7 7、図 4 のレーン 2 2 に示した。

③ A 4 R S - 2 3 0

ブラックハイブリダイゼーションの結果取得された完全長 c D N A ク

クローン p f A 4 R S - 2 3 0 - 2 の c D N A の全塩基配列を決定し、得られた塩基配列を配列番号 1 4 7 に示した。クローン p f A 4 R S - 2 3 0 - 2 を導入した大腸菌 D H 5  $\alpha$  株 (*Escherichia coli* DH5  $\alpha$  /pfA4RS-230-2) はブタペスト条約下で工業技術院生命工学工業技術研究所 (日本国茨城県つくば市東 1 - 1 - 3) に平成 11 年 8 月 5 日付けで受託番号 F E R M B P - 6 8 2 4 で国際寄託されている。

A 4 R S - 2 3 0 の塩基配列中には、3 2 2 アミノ酸から成る O R F が観察された (配列番号 1 4 8 にアミノ酸配列を示した)。相同性解析の結果、A 4 R S - 2 3 0 がコードする蛋白質は、マウス myeloid upregulated protein [Accession: 035682] と 8 3 % の高い相同性を示し、ヒトカウンターパートとも考えられるが、C 末端側はかなり異なっている。マウス myeloid upregulated protein に関してはデータベース中に配列が登録されているだけで、機能は未知である。また、アミノ酸配列から推定される親水性の解析から、A 4 R S - 2 3 0 がコードする蛋白質は極めて疎水性が高く、膜蛋白質として機能している可能性もある。しかしながら、N 末端にシグナル配列と判断される配列は存在しない。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 2 のレーン 7 8、図 4 のレーン 2 3 に示した。

#### ④ A 4 R S - 2 3 9

ブランクハイブリダイゼーションの結果取得された完全長 c D N A クローン p f A 4 R S - 2 3 9 - 2 の c D N A の全塩基配列を決定し、得られた塩基配列を配列番号 1 4 9 に示した。クローン p f A 4 R S - 2 3 9 - 2 を導入した大腸菌 D H 5  $\alpha$  株 (*Escherichia coli* DH5  $\alpha$  /pfA4RS-239-2) はブタペスト条約下で工業技術院生命工学工業技術研究所 (日本国茨城県つくば市東 1 - 1 - 3) に平成 11 年 8 月 5 日付けで受託番号 F E R M B P - 6 8 2 5 で国際寄託されている。

A 4 R S - 2 3 9 の塩基配列中には、6 6 3 アミノ酸から成る O R F が観察された (配列番号 1 5 0 にアミノ酸配列を示した)。相同性解析

の結果、A 4 R S - 2 3 9 がコードする蛋白質は、上述の A 4 R S - 0 4 9 と同様、r h o G A P、A b r といった種々の G A P と、低いながらも有意な相同性を示した。ただし、A 4 R S - 2 3 9 と A 4 R S - 0 4 9 は別の D N A である。A 4 R S - 2 3 9 がコードするアミノ酸配列中には、既知の G A P 間で保存されている G T P a s e 活性化ドメインが存在し、A 4 R S - 2 3 9 が G A P として機能することが推測される。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンプロットを、図 2 のレーン 7 9、図 3 のレーン 2 4 に示した。

⑤ A 4 R S - 2 4 2

ブランクハイブリダイゼーションの結果取得された完全長 c D N A クローン p f A 4 R S - 2 4 2 - 1 の c D N A の全塩基配列を決定し、得られた塩基配列を配列番号 1 5 1 に示した。クローン p f A 4 R S - 2 4 2 - 1 を導入した大腸菌 D H 5  $\alpha$  株 (*Escherichia coli* DH5  $\alpha$  /pfA4RS-242-1) はブタベスト条約下で工業技術院生命工学工業技術研究所 (日本国茨城県つくば市東 1 - 1 - 3) に平成 11 年 8 月 5 日付けで受託番号 F E R M B P - 6 8 2 6 で国際寄託されている。A 4 R S - 2 4 2 の塩基配列中には、8 6 3 アミノ酸から成る O R F が観察された (配列番号 1 5 2 にアミノ酸配列を示した)。相同性解析の結果、A 4 R S - 2 4 2 がコードする蛋白質のアミノ末端半分は、e h b 1 0 という遺伝子の産物のほぼ全長と一致している。しかし、A 4 R S - 2 4 2 のカルボキシ末端半分に相当する部分は e h b 1 0 には存在しない。即ち、両者はスプライシング・バリエーションであると考えられる。e h b 1 0 は、E p s 1 5 (E G F 受容体の基質) の蛋白質相互作用に関与すると考えられる E H ドメインと結合する因子として発現クローニングにより取得されたものの 1 つである [Genes & Dev., 11, 2239 (1997)] が、その機能は未知である。ただ、E H ドメインとの結合に必要とされるモチーフは A 4 R S - 2 4 2 にも存在している。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンプロットを、図 2 のレーン 8 0、図 4 のレーン 2 5 に

示した。

⑥ A 4 R S - 4 9 1

ブランクハイブリダイゼーションの結果取得された完全長 c D N A クローン p f A 4 R S - 4 9 1 - 1 の c D N A の全塩基配列を決定し、得られた塩基配列を配列番号 1 5 3 に示した。クローン p f A 4 R S - 4 9 1 - 1 を導入した大腸菌 D H 5  $\alpha$  株 (*Escherichia coli* DH5  $\alpha$  /pfA4RS-491-1) はブタペスト条約下で工業技術院生命工学工業技術研究所 (日本国茨城県つくば市東 1 - 1 - 3) に平成 11 年 8 月 5 日付けで受託番号 F E R M B P - 6 8 2 7 で国際寄託されている。A 4 R S - 4 9 1 の塩基配列中には、3 3 1 アミノ酸から成る O R F が観察された (配列番号 1 5 4 にアミノ酸配列を示した)。相同性解析の結果、A 4 R S - 4 9 1 がコードする蛋白質は、ヒト hypothetical protein としてデータベースに登録されているアミノ酸配列 [Accession: 043334] と広い範囲にわたって一致していた。しかしながら、この hypothetical protein は 3 9 3 アミノ酸からなり、8 8 ~ 1 4 8 番目のアミノ酸が A 4 R S - 4 9 1 がコードするアミノ酸配列には含まれないことがわかった。即ち、両者はスプライシング・バリエントであると考えられる。A 4 R S - 4 9 1 がコードする蛋白質は、線虫 [Accession: Z78198]、細菌 [Accession: E69827] 由来の glycerophosphodiester phosphodiesterase と顕著な相同性を示し、進化上よく保存された遺伝子であることがわかった。細菌由来の glycerophosphodiester phosphodiesterase は膜上に存在することが知られており、A 4 R S - 4 9 1 がコードするアミノ酸配列から推定した親水性の解析から、配列番号 1 5 4 の 1 ~ 2 6 番目のアミノ酸配列がシグナルペプチドと推定された。ズリ応力依存的発現上昇を示すノーザンプロットを、図 2 のレーン 8 1、図 4 のレーン 2 6 に示した。

⑦ A 4 R S - 5 7 8

ブランクハイブリダイゼーションの結果取得された完全長 c D N A ク



クローン p f A 4 R S - 5 7 8 - 1 の c D N A の全塩基配列を決定し、得られた塩基配列を配列番号 1 5 5 に示した。クローン p f A 4 R S - 5 7 8 - 1 を導入した大腸菌 D H 5  $\alpha$  株 (*Escherichia coli* DH5  $\alpha$  /pfA4RS-578-1) はブタペスト条約下で工業技術院生命工学工業技術研究所 (日本国茨城県つくば市東 1 - 1 - 3) に平成 11 年 8 月 5 日付けで受託番号 F E R M B P - 6 8 2 8 で国際寄託されている。A 4 R S - 5 7 8 の塩基配列中には、5 4 1 アミノ酸から成る O R F が観察された (配列番号 1 5 6 にアミノ酸配列を示した)。相同性解析の結果、A 4 R S - 5 7 8 がコードする蛋白質は、線虫由来の hypothetical protein として登録されている機能未知の蛋白質のアミノ酸配列 [Accession: Z95559] と最も強い相同性を示し、次いでラット brain finger protein (B F P) [Biochem. Biophys. Res. Commun., 240, 8 (1997)] と有意な相同性を示した。ラット B F P は、z i n c f i n g e r モチーフの一種である R I N G f i n g e r モチーフを有する新規遺伝子としてクローニングされ、脳特異的に発現すること、神経細胞への分化の段階で誘導発現される可能性が報告されている。しかしながら、A 4 R S - 5 7 8 がコードするアミノ酸配列中には、R I N G f i n g e r モチーフと判断される配列は存在しない。A 4 R S - 5 7 8 がコードする蛋白質はまた、種々の G T P 結合蛋白質と有意な相同性を示し、多くの G T P 結合蛋白質が共通して有している 3 つのモチーフのうち 2 つを A 4 R S - 5 7 8 も有している。モチーフ 2 つのみを有する G T P 結合蛋白質の存在も報告されており、A 4 R S - 5 7 8 がコードする蛋白質も G T P 結合蛋白質として機能している可能性が考えられる。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 2 のレーン 8 2、図 4 のレーン 2 7 に示した。

#### ⑧ A 4 R S - 8 2 9

ブラークハイブリダイゼーションの結果取得された完全長 c D N A クローン p f A 4 R S - 8 2 9 - 1 の c D N A の全塩基配列を決定し、得

られた塩基配列を配列番号157に示した。クローン p f A 4 R S - 8 2 9 - 1 を導入した大腸菌 D H 5  $\alpha$  株 (Escherichia coli DH5  $\alpha$  /pfA4RS-829-1) はブタペスト条約下で工業技術院生命工学工業技術研究所 (日本国茨城県つくば市東1-1-3) に平成11年8月5日付けで受託番号 F E R M B P - 6 8 2 9 で国際寄託されている。A 4 R S - 8 2 9 の塩基配列中には、173アミノ酸から成る O R F が観察された (配列番号158にアミノ酸配列を示した)。相同性解析の結果、A 4 R S - 8 2 9 がコードする蛋白質は、アラビドプシス [Accession: 048707]、線虫 [Accession: Q20340]、酵母 [Accession: Q03677]、由来の、h y p o t h e t i c a l p r o t e i n として登録されている機能未知の蛋白質のアミノ酸配列と顕著な相同性を示し、進化的によく保存された遺伝子であることがわかった。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンプロットを、図2のレーン83、図4のレーン28に示した。

#### 実施例6

##### A 4 R S - 0 0 2 の組み換え蛋白質の生産

##### (1) 発現プラスミドの構築

実施例5において取得した2  $\mu$  g の p f A 4 R S - 0 0 2 - 1 に5  $\mu$  l の10 $\times$ 反応用緩衝液 (酵素に添付のもの)、1  $\mu$  l の X h o I (10単位/ $\mu$ l ; 宝酒造社製)、および蒸留水を添加して総容量を50  $\mu$  l とした。37 $^{\circ}$ Cで2時間保温し、完全消化した。該反応液に5M N a C l を0.5  $\mu$  l、N o t I (10単位/ $\mu$ l ; 宝酒造社製) 1  $\mu$  l を添加し、37 $^{\circ}$ Cで2時間保温して完全消化した。フェノール・クロロホルム処理、クロロホルム処理の後、エタノール沈殿を行い、得られた沈殿を20  $\mu$  l の蒸留水に溶解させた。ここに3  $\mu$  l の10 $\times$  b l u n t i n g b u f f e r (酵素に添付のもの)、6  $\mu$  l の2.5mM d N T P 混合液、1  $\mu$  l の K l e n o w f r a g m e n t (宝酒造社製) を添加し、37 $^{\circ}$ Cで1時間保温して制限酵素処理末端の平滑化を行った。

フェノール・クロロホルム処理、クロロホルム処理の後、エタノール沈殿を行った。得られた沈殿を  $5\mu\text{l}$  の蒸留水に溶解させ、SfiI リンカー (5'-CTTTAGAGCAC-3'、5'-CTCTAAAG-3') を各々  $0.4\mu\text{g}$ 、 $0.3\mu\text{g}$  添加して  $6\mu\text{l}$  とした。ここに、ライゲーションキット ver. 2 (宝酒造社製) の I 液を  $12\mu\text{l}$ 、II 液を  $6\mu\text{l}$  加えて  $16^\circ\text{C}$  で一晩保温し、リンカーライゲーションを行った。該反応液全量を  $0.8\%$  アガロースゲルで電気泳動し、目的の断片を QIAEX II Gel Extraction Kit (QIAGEN 社製) を用いて回収した。方法はキットに添付のマニュアルに従った。回収した DNA 断片を  $10\mu\text{l}$  の蒸留水に溶解した。このインサート DNA に、SfiI で線状化し同様にアガロースゲルから回収した動物細胞発現用プラスミドベクター pAMo [J. Biol. Chem., 268, 22782 (1993)、別名 pAMoPRC3Sc (特開平 05-336963 号公報)] をモル比でインサートの  $1/5$  量になるように加え、該溶液と等容量の Ligation High (東洋紡績社製) を添加した。 $16^\circ\text{C}$  で 3 時間保温し、リンカー付きインサートとベクターの連結を行った後、コンピテントセル大腸菌 MW 294 に導入した。導入後の菌液を  $50\mu\text{g}/\text{ml}$  のアンピシリンを含む LB 寒天培地にまき、 $37^\circ\text{C}$  で終夜保温してコロニーを形成させた。得られたコロニーをランダムに拾ってプラスミドを取得し、制限酵素処理によりインサートの有無を確認した。インサートが入っていたものについてその方向を調べ、望むべき方向性を有する 1 クローン、pAMo-002 について QIAGEN Plasmid Midi Kit (QIAGEN 社製) を用いプラスミドの大量調製を行った。方法はキットに添付のマニュアルに従った。このプラスミドを無菌的にエタノール沈殿し、蒸留水に溶解させて  $1\mu\text{g}/\mu\text{l}$  に調整した。以上の pAMo-002 の構築については図 5 に示した。

## (2) 組み換え体プラスミドの動物培養細胞への導入

遺伝子発現用の宿主細胞である N a m a l w a K J M - 1 [Cytotechnology, 1, 151 (1988)] を遠心分離して集め、 $10\text{ml}$

のK-PBS (13.7 mM KCl, 0.27 mM NaCl, 0.81 mM  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , 0.15 mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 0.4 mM  $\text{MgCl}_2$ ) で洗浄した後、冷却したK-PBSに懸濁して  $8 \times 10^6$  細胞/ml になるように調製した。該細胞懸濁液  $200 \mu\text{l}$  ( $1.6 \times 10^6$  細胞) と、(1) で調製した  $4 \mu\text{l}$  ( $4 \mu\text{g}$ ) のプラスミドDNAを混合し、あらかじめ氷上で冷却しておいたチャンバー (BIO-RAD 社製) に速やかに移した後、Gene Pulser (BIO-RAD 社製) を用いて 0.35 kV、125  $\mu\text{F}$  の電圧を負荷してエレクトロポレーションを行った。その後速やかにチャンバーを氷上に置き、8 ml のRPMI 1640培地 (日水製薬社製) を入れておいたフラスコにエレクトロポレーション後の細胞を移した。37℃、5%  $\text{CO}_2$  の条件下で24時間培養した後、選択用の薬剤であるG-418を最終濃度 0.5 mg/ml になるように添加した。さらに1週間、培養を続けて遺伝子導入細胞を選択した。コントロールとして、インサートの入っていないpAMoベクターのみをKJM-1に導入した細胞も調製した。

## 実施例 7

### 完全長 cDNA のクローン化 (2)

実施例 5 の場合と同様、サブトラクシオンライブラリーから得られた新規部分 cDNA 断片 3 種類について、ヒト脂肪組織あるいはKato III 由来完全長 cDNA ライブラリーから完全長 cDNA を取得した。

(1) ヒト脂肪組織およびKato III 細胞由来完全長 cDNA ライブラリーの作製

ヒト脂肪組織より、文献 [J. Sambrook, E. F. Fritsch & T. Maniatis, Molecular Cloning Second edition, Cold Spring harbor Laboratory Press, 1989] 記載の方法により mRNA を抽出した。さらに、オリゴ dT セルロースでポリ (A) + RNA を精製した。

同様に、Kato III 細胞より、文献 [J. Sambrook, E. F. Fritsch &

T. Maniatis, Molecular Cloning Second edition, Cold Spring harbor Laboratory Press, 1989] 記載の方法により mRNA を抽出した。さらに、オリゴ dT セルロースでポリ (A) + RNA を精製した。

それぞれのポリ (A) + RNA よりオリゴキャップ法 [M. Maruyama and S. Sugano, Gene, 138: 171-174 (1994)] により cDNA ライブラリーを作製した。Oligo-cap linker (配列番号: 162) および Oligo dT primer (配列番号: 163) を用いて文献 [鈴木・菅野, 蛋白質核酸酵素, 41: 197-201 (1996)、Y. Suzuki, Gene, 200: 149-156 (1997)] に記載の方法に従って、BAP (Bacterial Alkaline Phosphatase) 処理、TAP (Tabacco Acid Phosphatase) 処理、RNA ライゲーション、第一鎖 cDNA の合成と RNA の除去を行った。次いで、5' 末端側のセンスプライマー (配列番号: 164) と 3' 末端側のアンチセンスプライマー (配列番号: 165) の 2 種のプライマーを用いる PCR により二本鎖 cDNA に変換し、SfiI で切断した。なお、この PCR は、市販の GeneAmp XL PCR キット (Perkin Elmer 社製) を使用して、95℃ で 5 分間熱処理後、95℃ で 1 分間、58℃ で 1 分間および 72℃ で 10 分間の反応サイクルを 12 回繰り返す、その後 4℃ で保持することにより行った。次いで、DraIII で切断したベクター pME18SFL3 [Accession: AB009864、発現ベクター, 3392bp] に cDNA の方向性を決めてクローニングし、cDNA ライブラリーを作製した。

## (2) 全長 cDNA 配列の決定

(1) で取得された cDNA ライブラリーから得たクローンのプラスミド DNA について、GSP-1 Genome Priming System (NEB 社製) を用い、試験管内で cDNA クローンにトランスポゾン (以下 Tn と略記) 転位反応を行った。Tn 供与体には pGPS1.1 (NEB 社製) を用いた。Tn 転位反応後の DNA 試料の一部をとり、大腸菌の形質転換を行い、各 cDNA クローンについて、通常それぞれ 16 クローンの Tn 挿入クローンを拾った。これらより得たクローンのプラスミド DNA に

ついて、Primer N (配列番号: 166)、Primer S (配列番号: 167) をそれぞれプライマーとして実施例5の場合と同様に全長cDNA配列を決定した。

(3) ずり応力依存的発現上昇を示す完全長新規遺伝子

実施例3においてサブトラクションライブラリーから取得されたA4RS-011の配列をクエリーとし、BLAST [Altschul, Stephen F., Thomas L. Madden, Alejandro A. Schaffer, Jinghui Zhang, Zheng Zhang, Webb Miller, and David J. Lipman, *Nucleic Acids Res.*, 25, 3389-3402 (1997)] プログラムを用いて(2)で取得されたcDNA配列に対して検索を行ったところ、C-KAT07969 (配列番号: 168) と一致した。このcDNA配列のORFの中でもっとも長い翻訳アミノ酸をC-KAT07969のcDNA配列がコードするアミノ酸配列(121-1062配列番号: 169)とした。このアミノ酸配列は、他の既知のタンパク質と顕著な相同性を示さない。ずり応力依存性発現上昇を示すノーザンブロットを、図2のパネル56に示した。

実施例3においてサブトラクションライブラリーから取得されたA4RS-604の配列をクエリーとし、BLASTプログラムを用いて(2)で取得されたcDNA配列に対して検索を行ったところ、C-ADKA02341の配列(配列番号: 170)と一致した。この配列はH.sapiens mRNA for myosin-I betaの配列 [Accession: X98507] の一部と一致する。このcDNA配列のORFの中でもっとも長い翻訳アミノ酸をC-ADKA02341のcDNA配列がコードするアミノ酸配列(配列番号: 171)とした。ずり応力依存性発現上昇を示すノーザンブロットを、図2のパネル64、図4のパネル18に示した。

実施例3においてサブトラクションライブラリーから取得されたA4RS-619の配列をクエリーとし、BLASTプログラムを用いて(2)で取得されたcDNA配列に対して検索を行ったところ、C-hep01279の配列(配列番号: 172)と一致した。このcDNA

配列のORFの中でもっとも長い翻訳アミノ酸をC-h e p 0 1 2 7 9のcDNA配列がコードするアミノ酸配列(配列番号:173)とした。このアミノ酸配列は、他の既知のタンパク質と顕著な相同性を示さない。ずり応力依存性発現上昇を示すノーザンブロットを、図2のパネル66に示した。

### 実施例8

#### A4RS-041のアポトーシス抑制活性の検出

サブトラクションライブラリーより得られた、ずり応力依存性発現上昇を示す遺伝子の機能を調べるため、Fasを介したアポトーシスを抑制する遺伝子LFGと相同性を有する、機能未知の遺伝子、A4RS-041に関して、以下の実験を行った。

##### (1) 組換えウィルスベクターの作製

全長型A4RS-041(配列番号7)を有するプラスミドを鋳型とし、A4RS-041の蛋白質をコードするcDNA配列の部分をPCRにより特異的に増幅させた。即ち、PCRチューブに、20ngの鋳型プラスミドDNA、HindIII部位を付加した5'末端側のセンスプライマー(配列番号:174)25pmol、ClaI部位を付加した3'末端側のアンチセンスプライマー(配列番号:175)25pmol、10×反応用緩衝液(酵素に添付のもの)5μl、2mM dNTP溶液5μl、0.5μlのKOD DNA polymerase (2.5units/μl; 東洋紡績社製)を混合し、ここに滅菌水を加えて50μlになるようにした。98℃で15秒間、65℃で2秒間、74℃で30秒間のサイクルを25回繰り返すことによりcDNAの増幅を行った。得られた全長型A4RS-041の増幅断片の末端ををHindIIIとClaIで切断して精製し、あらかじめHindIIIとClaIで切断しておいたウィルスベクターpCLNCX(IMGENEX社製)と連結させた。その結果、CMVプロモータによりA4RS-04

1 の発現が誘導される組換えウィルスベクター pCLNC041 が造成された。得られた組換えウィルスベクター pCLNC041 に関して、その挿入断片部分の塩基配列を決定し、PCR による塩基置換が生じていないことを確認した。対照として、EGFP (enhanced green fluorescent protein; Clontech 社製) を同様に pCLNCX の Hind III、ClaI 部位に挿入した pCLNCGFP も造成した。

(2) A4RS-041 を安定に高発現する HeLa 細胞の取得

(1) で構築した組換え型ウィルスベクターをウィルス産生用の 293 細胞に導入することにより、組換えウィルスの生産を行った。pCLNC041、および pCLNCGFP の 293 細胞へのトランスフェクションには TransFast (Promega 社製) を使用した。方法は添付のマニュアルに従った。また、ウィルスの産生方法、HeLa 細胞への感染方法は、使用したウィルスベクター (IMGENEX 社製) に添付のマニュアルに従った。

感染から 2 日後、HeLa 細胞に  $300 \mu\text{g}/\text{ml}$  の G418 (Life Technologies 社製) を添加し培養を継続する事で、感染されなかった細胞を選択的に排除した。この操作により、A4RS-041 あるいは GFP を安定に高発現する HeLa 細胞の形質転換体を取得した。

(3) 細胞死抑制活性の検出

(2) で取得された安定形質転換体の HeLa 細胞 (A4RS-041、および対照として GFP を発現する HeLa 細胞の安定形質転換体) に  $100 \text{ ng}/\text{ml}$  の抗 Fas モノクローナル抗体 CH-11 (MBL 社製) を添加しアポトーシスを誘導した。誘導開始から 24、36、48 時間後の細胞の生存率をトリパンブルー染色法により測定した。この際、浮遊細胞と接着細胞の両方を合わせて生存率を測定した。実験はすべて 2 連で行い、平均値と標準偏差を示した。結果を図 6A に示した。また、抗体の濃度を 10、50、100、500  $\text{ng}/\text{ml}$  と変化させたときの 36 時間後の細胞の生存率も測定した。その結果を図 6B に示す。A



4 R S - 0 4 1 が導入された H e L a 細胞 (図 6 中、●で表示) では、対照である G F P が導入された H e L a 細胞 (図 6 中、■で表示) と比較して、いずれの点においても有意に生存率が増加していた。即ち、A 4 R S - 0 4 1 は、少なくとも H e L a 細胞において、F a s を介したアポトーシスを抑制する活性を有することがわかった。

## 実施例 9

### A 4 R S - 0 4 1 の発現分布の解析

実施例 8 においてアポトーシス抑制活性の見出された A 4 R S - 0 4 1 のヒト組織における発現部位を調べる目的から、以下の実験を行った。

#### (1) ヒト正常組織における A 4 R S - 0 4 1 の発現解析

A 4 R S - 0 4 1 に特異的なプライマー (配列番号 1 7 6、1 7 7)、および P C R D I G ラベリング・ミックス (Boehringer Mannheim 社製) を用い、実施例 2 において得られた A 4 R S - 0 4 1 を有するプラスミドを鋳型として P C R を行うことで、D I G 標識された A 4 R S - 0 4 1 特異的断片を調製した。該 DNA 断片をプローブとして、8 種類のヒト組織由来 R N A がプロットされた Human Multiple Tissue Northern Blot (Clontech 社製) に対してハイブリダイゼーションを行った。洗浄後、D I G 発光検出キット (Boehringer Mannheim 社製) を用いて化学発光によるシグナルの検出を行った。方法は、キットに添付のマニュアルに従った。図 7 のパネル A に示したように、A 4 R S - 0 4 1 特異的なシグナルが約 2.5 k b 付近に検出された。レーン 1 ~ 8 にはそれぞれ膵臓、腎臓、骨格筋、肝臓、肺、胎盤、脳、心臓由来のポリ (A) + R N A を 2  $\mu$  g ずつ泳動してある。シグナルは全てのレーンに観察されたが、レーン 7 の脳ではシグナルは弱く、A 4 R S - 0 4 1 の発現は、脳では相対的に低いことがわかった。一方、L F G の発現は脳で非常に高く抹消で低いことが報告されており [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 22, 12673-12678, (1999)]、A 4 R S - 0 4 1 と L F G が組織特異的に機能

していることが示唆された。

## (2) ヒト血管内皮細胞、脳における A 4 R S - 0 4 1、L F G の発現調査

実施例 2 において取得した H U V E C ( ずり応力を負荷しないもの ) 由来ポリ ( A ) <sup>+</sup> R N A、あるいはヒト脳由来ポリ ( A ) <sup>+</sup> R N A ( Clontech 社製 ) それぞれ 1  $\mu$  g を鋳型とし、 Superscript Preamplification System ( Life Technologies 社製 ) を用いて 1 本鎖 c D N A の合成を行った。方法はキットに添付されたマニュアルに従った。最終的に得られた c D N A 溶液は 5 m l にまで希釈して P C R に使用した。これらの c D N A を鋳型として、 A 4 R S - 0 4 1 ( 配列番号 1 7 6、1 7 7 )、L F G ( 配列番号 1 7 8、1 7 9 )、G 3 P D H ( 配列番号 1 8 0、1 8 1 ) それぞれに特異的なプライマーを用いて P C R を行った。反応液は c D N A 溶液 5  $\mu$  l、1 0  $\times$  反应用緩衝液 ( 酵素に添付のもの ) 2  $\mu$  l、2 . 5 m M d N T P 溶液 1 . 6  $\mu$  l、dimethyl sulfoxide 1  $\mu$  l、センス、アンチセンスプライマーそれぞれ 1 0 p m o l、GeneTaq DNA polymerase ( 5 units /  $\mu$  l ; ニッポンジーン社製 ) 0 . 1  $\mu$  l を含み、ここに滅菌水を加えて総容量が 2 0  $\mu$  l になるようにした。9 4  $^{\circ}$  C で 1 分間加熱して鋳型とプライマーを変性させた後、9 4  $^{\circ}$  C 1 分間、6 0  $^{\circ}$  C 1 分間、7 2  $^{\circ}$  C 1 分間のサイクルを繰り返した。サイクル数は、A 4 R S - 0 4 1、L F G に関しては 3 3 サイクル、G 3 P D H に関しては 2 4 サイクルで行った。7 2  $^{\circ}$  C で 1 0 分保温した後、4  $^{\circ}$  C に冷却した。得られた P C R 産物の半量を 1 . 8 % アガロース電気泳動に供した。その結果を図 7 のパネル B に示した。レーン 1 にはサイズマーカーとして 1 0 0 b p ラダー ( Life Technologies 社製 ) を泳動してある。レーン 2、4、6 には H U V E C 由来 c D N A、レーン 3、5、7 にはヒト脳由来 c D N A を用いたときの P C R 産物を泳動してある。また、レーン 2 と 3 は A 4 R S - 0 4 1 特異的プライマー、レーン 4 と 5 は L F G 特異的プライマー、レーン 6 と 7 は G 3 P D H 特異的プライマーを用いたとき

のPCR産物を泳動してある。

A4RS-041は、HUVEC（レーン2）、脳（レーン3）の両方でバンドが増幅され、両者で発現していることが確認された。発現量はHUVECに比べると、脳では低い傾向がみられた。一方、LFGは、脳では非常に強く発現している（レーン5）が、HUVECでは全くバンドが増幅されておらず（レーン4）、発現していないことがわかった。

以上の結果から、内皮細胞においてアポトーシス抑制に関与する因子は、LFGではなくA4RS-041であると考えられた。

また、A4RS-041とLFG（ヒト由来）のアミノ酸配列の相同性を図8に示した。両者は、互いに48.9%（152/311）の同一性を有する相似蛋白質と判断されたが、N末側の約3分の1にあたる部分については、相同性がかなり低いことがわかった。

#### 配列表フリーテキスト

配列番号159-人工配列の説明:人工合成プライマー配列

配列番号160-人工配列の説明:人工合成プライマー配列

配列番号161-人工配列の説明:人工合成プライマー配列

配列番号162-人工配列の説明:オリゴキャップリンカー配列

配列番号163-人工配列の説明:オリゴdTプライマー配列

配列番号164-人工配列の説明:人工合成プライマー配列

配列番号165-人工配列の説明:人工合成プライマー配列

配列番号166-人工配列の説明:人工合成プライマー配列

配列番号167-人工配列の説明:人工合成プライマー配列

配列番号174-人工配列の説明:合成DNA

配列番号175-人工配列の説明:合成DNA

配列番号176-人工配列の説明:合成DNA

配列番号177-人工配列の説明:合成DNA

配列番号178-人工配列の説明:合成DNA

配列番号 179-人工配列の説明：合成 DNA

配列番号 180-人工配列の説明：合成 DNA

配列番号 181-人工配列の説明：合成 DNA

## 請求の範囲

1. 配列番号 143、145、147、149、151、153、155、157、168、170 および 172 で表される塩基配列から選ばれる塩基配列を有する DNA。
2. 配列番号 143、145、149、151、153、155、157、168、170 および 172 で表される塩基配列を有する DNA とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするずり応力応答性 DNA。
3. 配列番号 147 で表される塩基配列を有する DNA とストリンジェントな条件下でハイブリダイズしかつ該 DNA と 90% 以上の相同性を有するずり応力応答性 DNA。
4. 配列番号 143、145、149、153、155、157、168、170 および 172 で表わされる塩基配列から選ばれる塩基配列中の連続した 5～60 塩基と同じ配列を有する DNA または該 DNA と相補的な配列を有する DNA。
5. 請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の DNA を用いてずり応力応答性遺伝子の mRNA を検出する方法。
6. 請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の DNA を含有する、動脈硬化を原因とする血管病の診断薬。
7. 請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の DNA を用いて動脈硬化の原因遺伝子を検出する方法。
8. 請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の DNA を用いてずり応力応答性遺伝子の転写もしくは翻訳を調節する薬剤をスクリーニングする方法。
9. 請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の DNA を用いて動脈硬化を原因とする血管病の治療薬をスクリーニングする方法。
10. 請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の DNA を含有する、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬。
11. 請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の DNA を含む組換えウイルスベクター。

12. 請求項1～4のいずれか1項に記載のDNAのセンス鎖と相同な配列からなるRNAを含む組換えウイルスベクター。

13. 配列番号111、113、115、116、117、119、121、123、125、127、129、130、131、132、133、134、135、137、139および141で表される塩基配列から選ばれる塩基配列を有するDNA。

14. 請求項13に記載のDNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズするずり応力応答性DNA。

15. 配列番号111、113、115、116、117、119、121、123、125、127、129、130、131、132、133、134、135、137、139および141で表わされる塩基配列から選ばれる塩基配列中の連続した5～60塩基と同じ配列を有するDNAまたは該DNAと相補的な配列を有するDNA。

16. 請求項13～15のいずれか1項に記載のDNAを含有する、動脈硬化を原因とする血管病の診断薬。

17. 請求項13～15のいずれか1項に記載のDNAを用いる、動脈硬化の原因遺伝子を検出する方法。

18. 請求項13～15のいずれか1項に記載のDNAを用いてずり応力応答性遺伝子の転写もしくは翻訳を調節する薬剤をスクリーニングする方法。

19. 請求項13～15のいずれか1項に記載のDNAを用いて動脈硬化を原因とする血管病の治療薬をスクリーニングする方法。

20. 配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107および109で表される塩基配列から選ばれる塩基配列を有する

DNAを用いて、ずり応力応答性遺伝子のmRNAを検出する方法。

21. 配列番号7で表される塩基配列を有するDNA、または配列番号7で表される塩基配列中の連続した5～60塩基と同じ配列を有するDNAを用いて、配列番号7で表される塩基配列を有するDNAの内在性の転写量を検出することにより細胞のアポトーシス感受性を同定する方法。

22. 配列番号7で表される塩基配列を有するDNAまたは配列番号7で表される塩基配列中の連続した5～60塩基と同じ配列を有するDNA、あるいはこれらの各DNAの塩基配列に相補的な塩基配列を有するアンチセンスDNAを用いて、配列番号7で表される塩基配列を有するDNAの内在性の転写もしくは翻訳を調節することにより細胞のアポトーシスを抑制または促進する方法。

23. 配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107および109で表される塩基配列から選ばれる塩基配列を有するDNAを含有する、動脈硬化を原因とする血管病の診断薬。

24. 配列番号7で表される塩基配列を有するDNA、または配列番号7で表される塩基配列中の連続した5～60塩基と同じ配列を有するDNAを含有する、細胞のアポトーシス感受性を同定する薬剤。

25. 配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107および109で表される塩基配列から選ばれる塩基配列を有する

DNAを用いて、ずり応力応答性遺伝子の転写もしくは翻訳を調節する薬剤をスクリーニングする方法。

26. 配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107および109で表される塩基配列から選ばれる塩基配列を有するDNAを用いて、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬をスクリーニングする方法。

27. 配列番号7で表される塩基配列を有するDNAの内在性の転写もしくは翻訳を調節することにより細胞のアポトーシスを抑制または促進する薬剤を、配列番号7で表される塩基配列を有するDNAまたは配列番号7で表される塩基配列中の連続した5～60塩基と同じ配列を有するDNAを用いてスクリーニングする方法。

28. 配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107および109で表される塩基配列から選ばれる塩基配列を有するDNAを含有する、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬。

29. 配列番号7で表される塩基配列を有するDNAまたは配列番号7で表される塩基配列中の連続した5～60塩基と同じ配列を有するDNA、あるいはこれらの各DNAの塩基配列に相補的な塩基配列を有するアンチセンスDNAを含有する、細胞のアポトーシスを抑制または促進する薬剤。

30. 配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、



21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107および109で表される塩基配列から選ばれる塩基配列を有するDNAを含む組換えウイルスベクター。

31. 配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107および109で表される塩基配列から選ばれる塩基配列を有するDNAのセンス鎖と相同な配列からなるRNAを含む組換えウイルスベクター。

32. 請求項30または31記載の組換えウイルスベクターを含有する、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬。

33. 配列番号7で表される塩基配列を有するDNAを含む組換えウイルスベクターまたは配列番号7で表される塩基配列を有するDNAのセンス鎖と相同な配列からなるRNAを含む組換えウイルスベクターを用いて細胞のアポトーシスを抑制する方法。

34. 配列番号7で表される塩基配列を有するDNAを含む組換えウイルスベクターまたは配列番号7で表される塩基配列を有するDNAのセンス鎖と相同な配列からなるRNAを含む組換えウイルスベクターを用いて細胞のアポトーシスを抑制または促進する薬剤をスクリーニングする方法。

35. 配列番号144、146、148、150、152、154、156、158、169、171および173で表されるアミノ酸配列から選ばれるアミノ酸配列を有する蛋白質。

36. 請求項35記載の蛋白質の有するアミノ酸配列とは1以上のアミノ酸が欠失、置換または付加したアミノ酸配列からなり、かつ動脈硬化病変の形成に関与する活性を有する蛋白質。
37. 請求項35または36記載の蛋白質をコードするDNA。
38. 請求項1～4および37のいずれか1項記載のDNAをベクターに組み込んで得られる組換え体DNA。
39. 請求項38記載の組換え体DNAを宿主細胞に導入して得られる形質転換体。
40. 請求項39記載の形質転換体を培地に培養し、培養液中に請求項35または36記載の蛋白質を生成蓄積させ、該培養物から該蛋白質を採取することを特徴とする蛋白質の製造方法。
41. 請求項39記載の形質転換体を培地に培養し、該培養物を用いて動脈硬化を原因とする血管病の治療薬をスクリーニングする方法。
42. 請求項35または36記載の蛋白質を用いて、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬をスクリーニングする方法。
43. 請求項35または36記載の蛋白質を生産する組換えウイルスベクター。
44. 請求項43記載の組換えウイルスベクターを含有する、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬。
45. 請求項35または36記載の蛋白質を認識する抗体。
46. 請求項45記載の抗体を用いる請求項35または36記載の蛋白質の免疫学的検出方法。
47. 請求項45記載の抗体を用いて、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬をスクリーニングする方法。
48. 請求項45記載の抗体を用いて、ずり応力応答性遺伝子の転写もしくは翻訳を調節する薬剤をスクリーニングする方法。
49. 請求項45記載の抗体を含有する、動脈硬化を原因とする血管病の診断薬。

50. 請求項45記載の抗体を含有する、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬。
51. 請求項45記載の抗体と放射性同位元素、蛋白質または低分子の薬剤とを結合させた融合抗体を動脈硬化巣へ誘導するドラッグデリバリー法。
52. 配列番号112、114、118、120、122、124、126、128、136、138、140または142で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗体。
53. 請求項52記載の抗体を用いて、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬をスクリーニングする方法。
54. 請求項52記載の抗体を用いて、ずり応力応答性遺伝子の転写もしくは翻訳を抑制する薬剤をスクリーニングする方法。
55. 請求項52記載の抗体を含有する、動脈硬化を原因とする血管病の診断薬。
56. 請求項52記載の抗体を含有する、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬。
57. 請求項52記載の抗体と放射性同位元素、蛋白質または低分子の薬剤とを結合させた融合抗体を動脈硬化巣へ誘導するドラッグデリバリー法。
58. 配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質と特異的に結合し細胞のアポトーシスを抑制または促進する薬剤を、配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を用いてスクリーニングする方法。
59. 配列番号7で表される塩基配列を有するDNA、または配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質をコードするDNAをベクターに組み込んで得られる組換え体DNAを、宿主細胞に導入して得られる形質転換体を培地に培養し、該培養物を用いて細胞のアポトーシスを抑制または促進する薬剤をスクリーニングする方法。
60. 配列番号2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、

22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108および110で表されるアミノ酸配列からなる群から選ばれるアミノ酸配列を有する蛋白を生産する組換えウイルスベクター。

61. 請求項60記載の組換えウイルスベクターを含有する、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬。

62. 配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を生産する組換えウイルスベクターを用いて、細胞のアポトーシスを抑制する方法。

63. 配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を生産する組換えウイルスベクターを含有する、細胞のアポトーシスを抑制する薬剤。

64. 配列番号2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108または110で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗体を用いて、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬をスクリーニングする方法。

65. 配列番号2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108または110で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗体を用いて、ずり応力応答性遺伝子の転写もしくは翻訳を抑制または促進する薬剤をスクリーニングする方法。

66. 配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗体を用いて、細胞のアポトーシスを調節する方法。

67. 配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗体を用いて、細胞のアポトーシスを調節する薬剤をスクリーニングする方法。

68. 配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗体を用いて、配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質の発現量を検出することにより細胞のアポトーシス感受性を同定する方法。

69. 細胞が血管内皮細胞である請求項21、22、27、33、34、58、59、62、66、67、または68のいずれか1項に記載の方法。

70. 配列番号2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108または110で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗体を含有する、動脈硬化を原因とする血管病の診断薬。

71. 配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗体を含有する、細胞のアポトーシス感受性を同定する薬剤。

72. 配列番号2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108または110で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗体を含有する、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬。

73. 配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗

体を含む、細胞のアポトーシスを調節する薬剤。

74. 請求項27、34、58、59または67のいずれか1項に記載の方法により得られる、細胞のアポトーシスを抑制または促進する薬剤。

75. 細胞が血管内皮細胞である請求項24、29、63、71、73、または74のいずれか1項に記載の薬剤。

76. 配列番号2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108または110で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗体と放射性同位元素、蛋白質または低分子の薬剤とを結合させた融合抗体を動脈硬化巣へ誘導するドラッグデリバリー法。

☒ 1

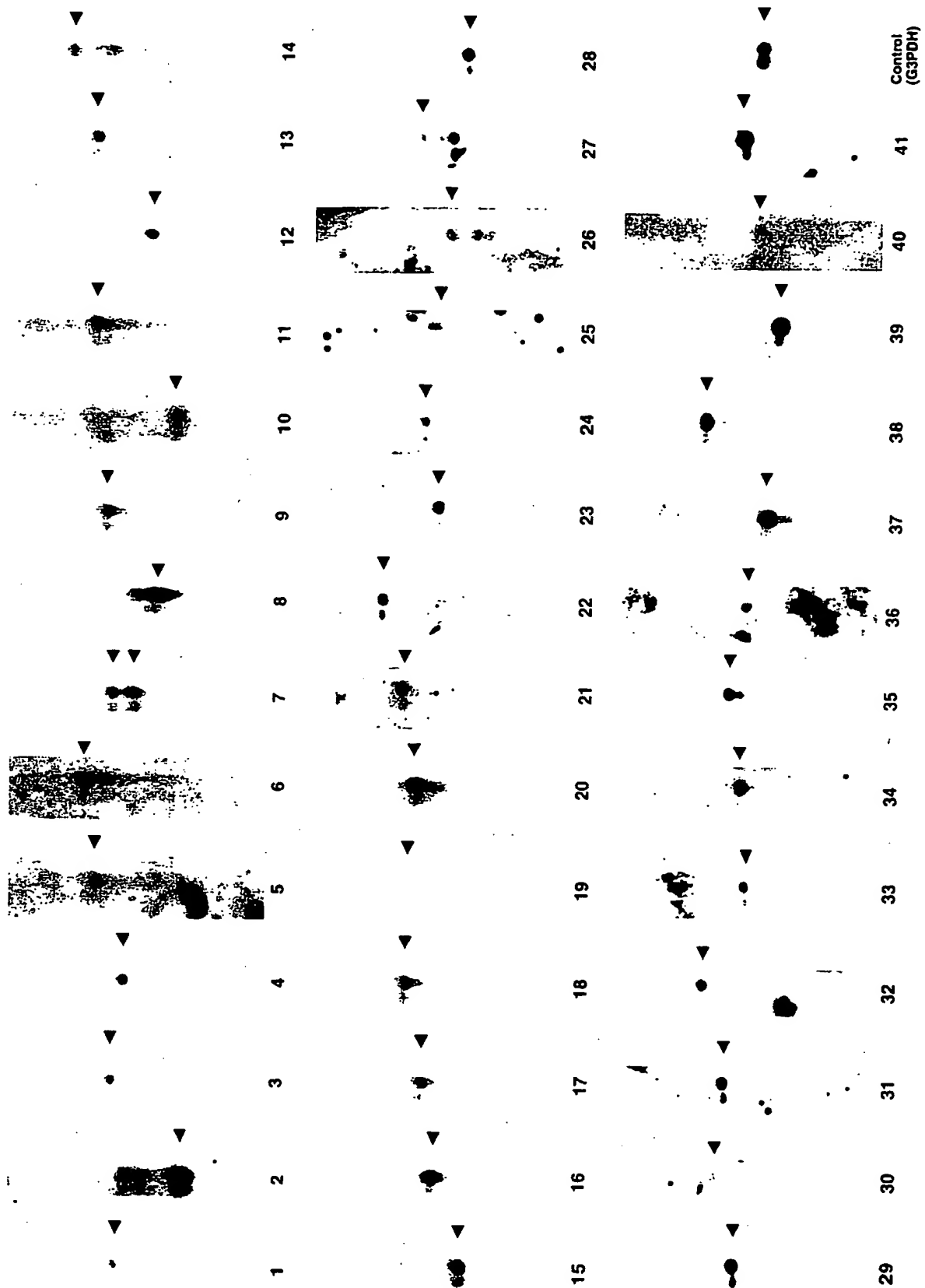
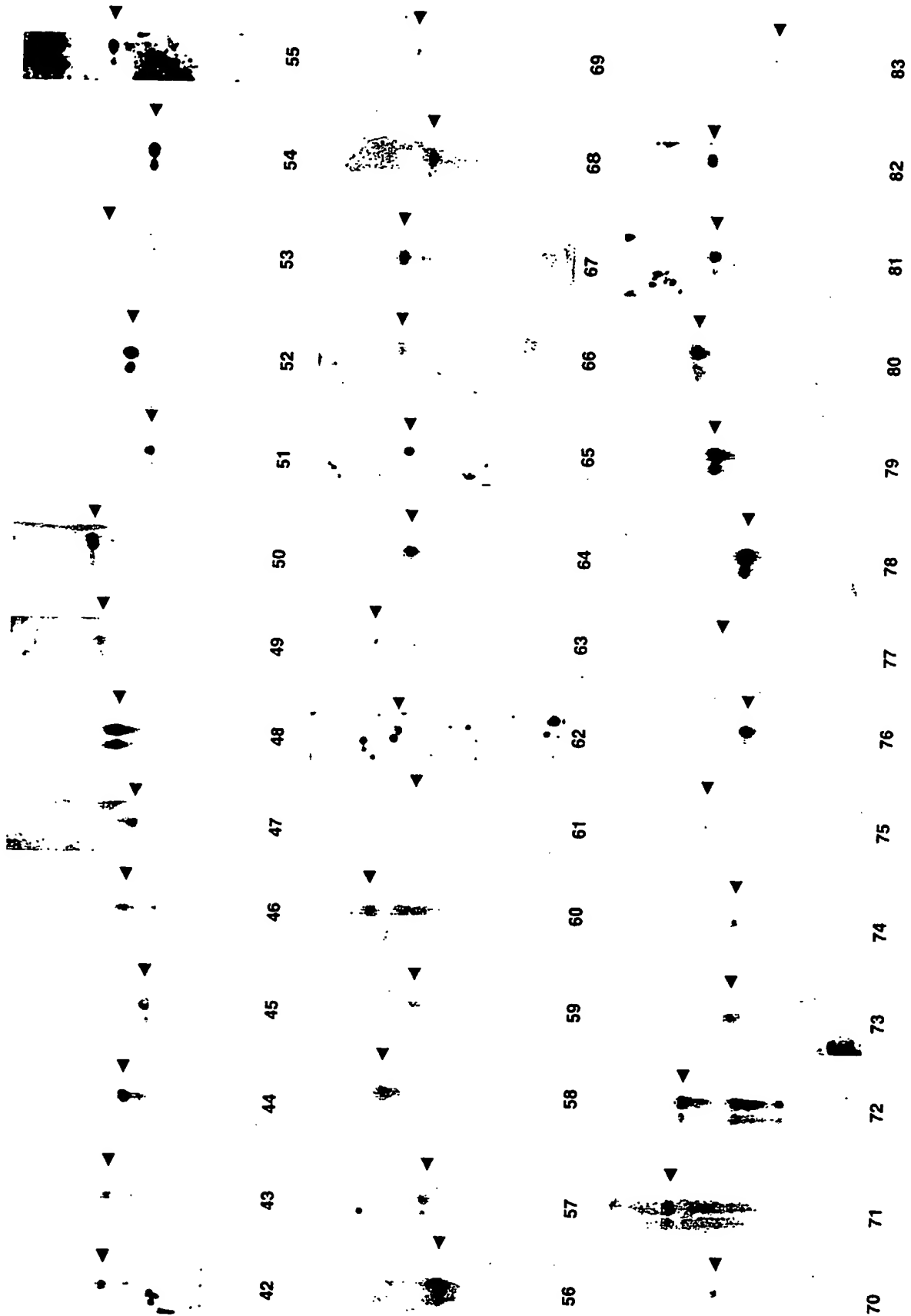
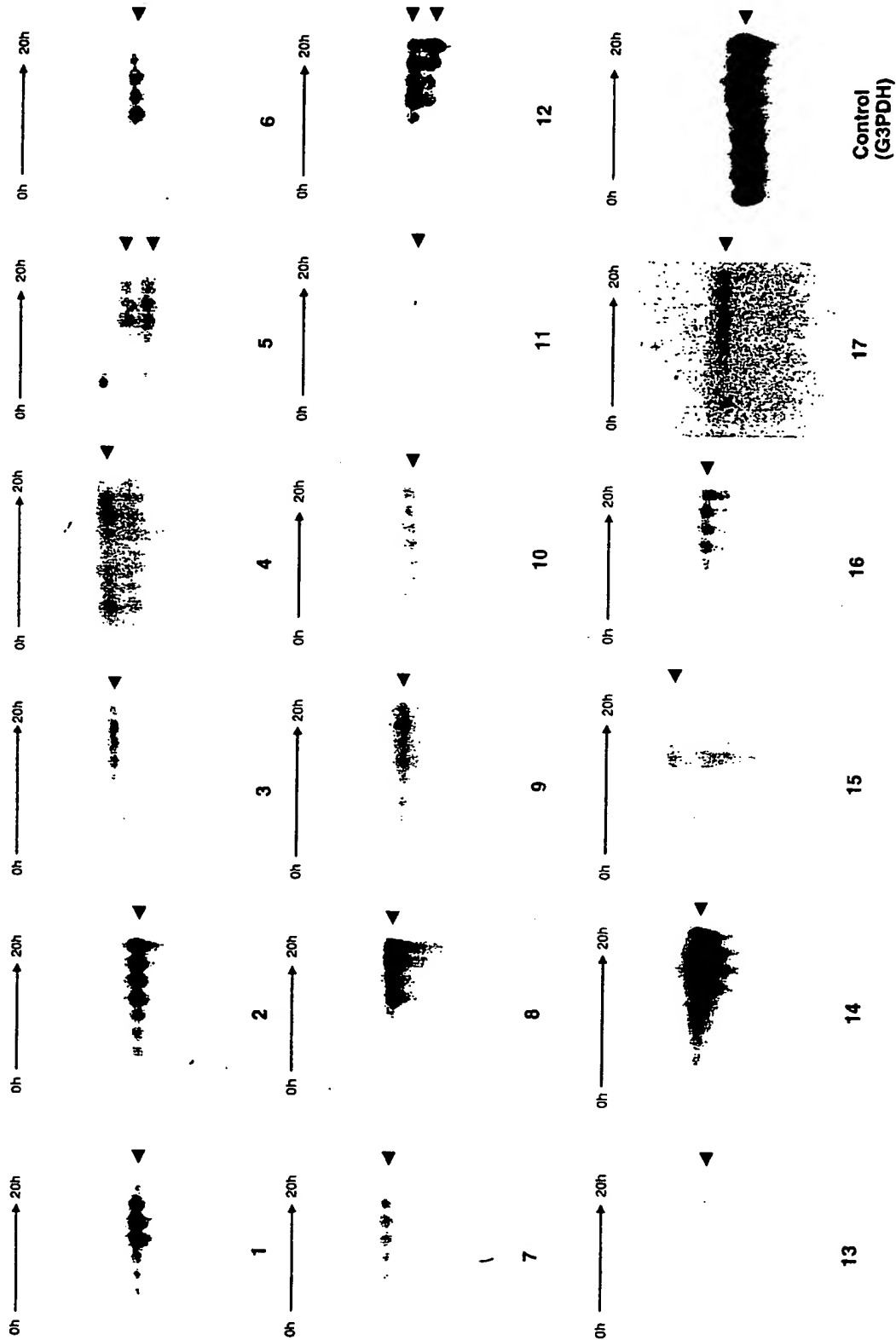


図 2





3



☒ 4

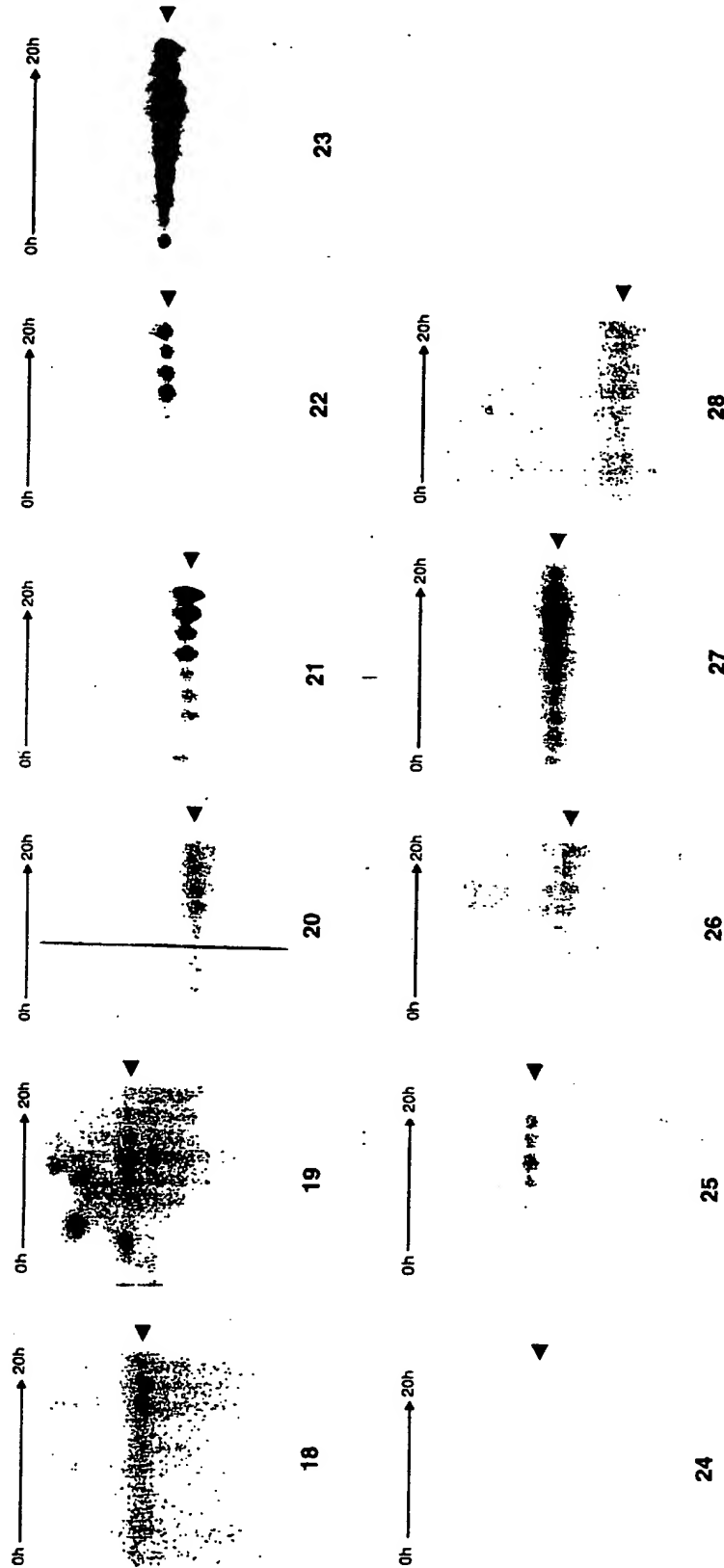


図 5

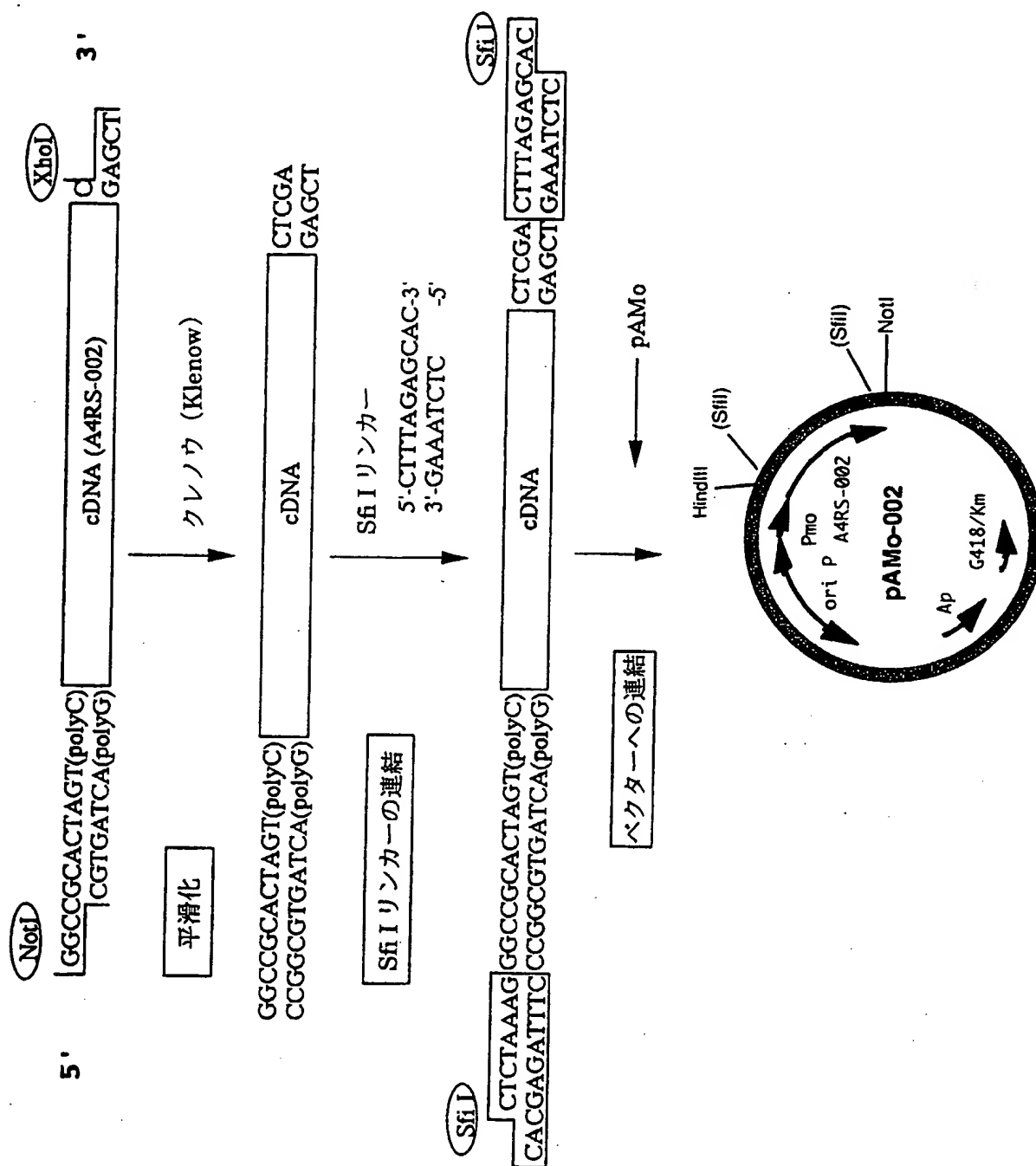


図 6A

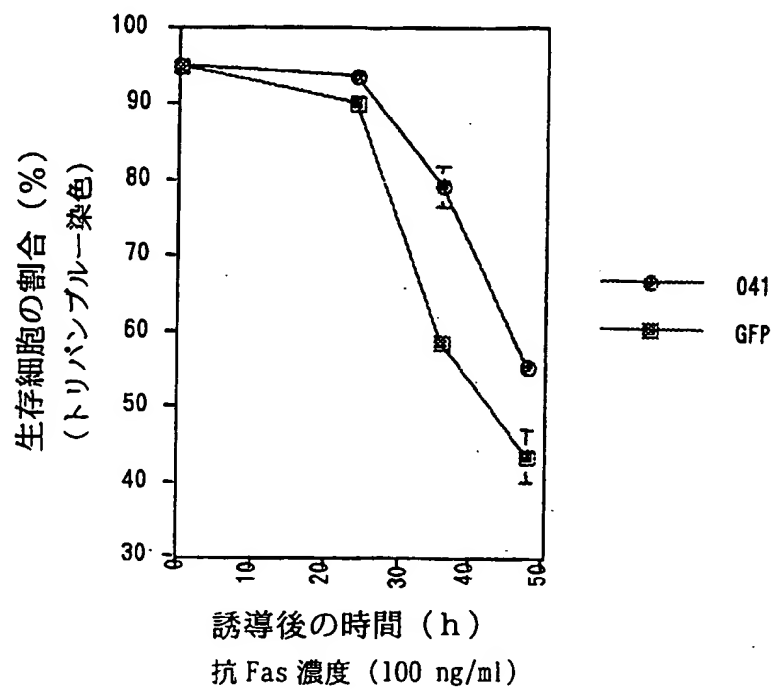


図 6B

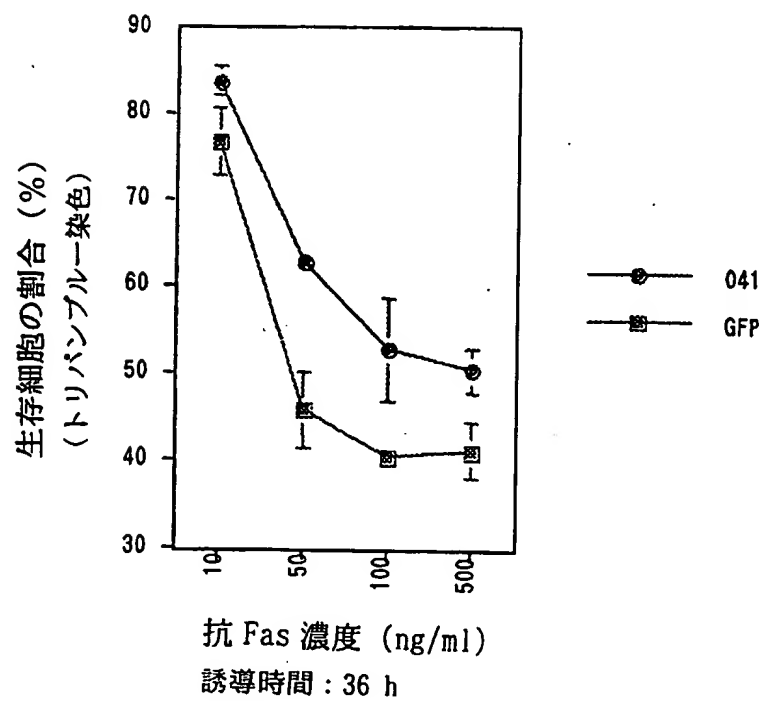


図 7A

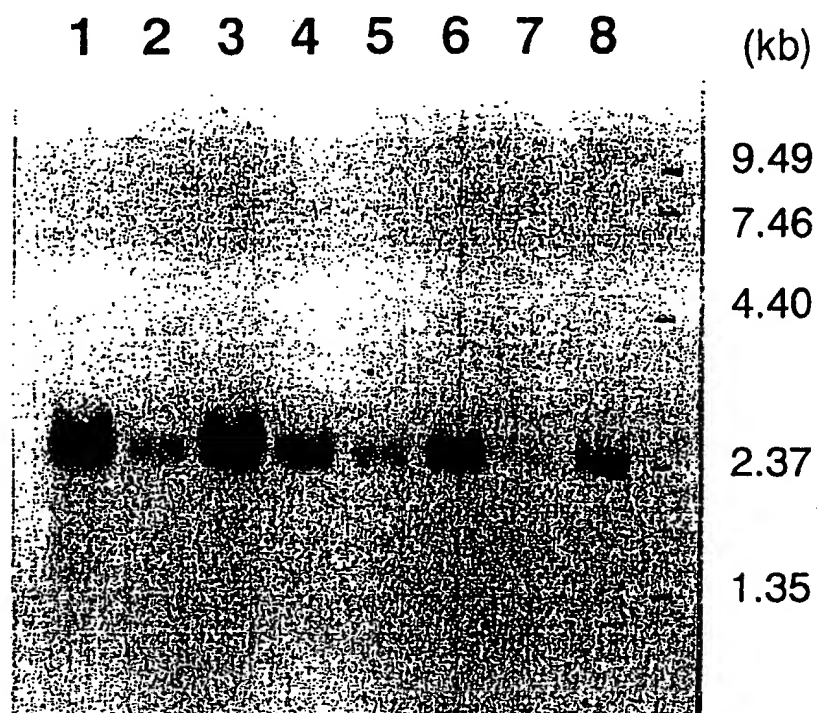
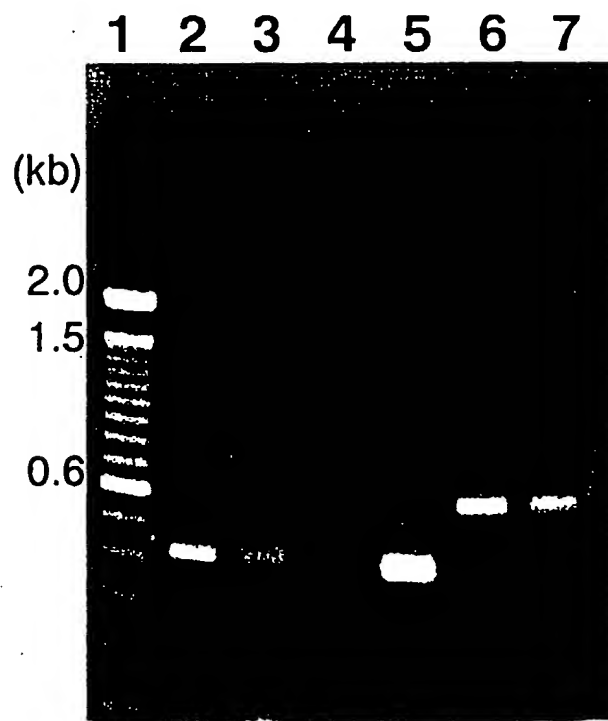


図 7B



☒ 8

A4RS-041

LFG

```

1 MSNPSAPPPYEDRNPLYPGPLPPGGYGQPSV.....LPGGYPAYPGYPQ 44
  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
1 .....MTRGKLSVANKAPGTEGQQQVHGKKEAPAVPSAPPSYEE 40

45 ..PGYGHGAGYPQMP...PTHMPMNYGP..GHGYDGEERA VSDSFGP. 86
  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
41 ATSGEGMKAGAFPAPATAVPLHPSWAYVDPSSSSSYDNGFPPE TMSSSPL 90

87 GEWDDRKVRHTRFIRKVVYSIISVQLLITVAIIAIFTFVEPVSAFVR RNNAV 136
  : | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
91 SAGMTKKVRRRVFVRKVYTILLIQLLVTLAVVALFTFC DPCQGLCSGQPGW 140

137 YVVS YAVFVVTYLLILACCGP RRRFPWNII LLTFTFAMGFM TGTISSMY 186
  | : | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
141 YWASYAVFFATYLT LACCSGPRRHFPWNII LLTVFTLSMAYLTGMLSSYY 190

187 QTKAVIIAMIIITAVVSISVTIFCFQTKVDFTSCTGLFCVLGIVLLVTGIV 236
  | . | : : | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
191 NTTSVLLCLGITALVCLSVTVFSFQTKFDFTSCQGVLFVLLMTLFFSGLI 240

237 TSIVLYFQYVYWLHMLY AALGAICFTLFLAYDTQLVLGNRKHTISPEDIYI 286
  . | . | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
241 LAILLPFQYVPWLHVA Y AALGAGVFTLFLALDTQLLMGNRRHSLSP E EYI 290

287 TGALQIYTDIIYIFTFVLQLMGDRN. 311
  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
291 FGALNIYLDIIYIFTFFLQLFGTNRE 316

```

## SEQUENCE LISTING

<110> KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.

<120> Shear stress-responsive genes

<130> PH-1064-PCT

<140>

<141>

<150> JP 1999-280976

<151> 1999-10-01

<160> 181

<170> PatentIn Ver. 2.0

<210> 1

<211> 3817

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (440).. (1930)

<400> 1

gaattcgggt ggagtcctga aggagggcct gatgtcttca tcattctcaa altcttgtaa 60  
gctctgcgtc gggtgaaacc agacaaagcc gcgagcccag ggaaggagc acgcggggga 120  
cggcctgccg gcggggacga cagcattgcg cctgggtgca gcagtggtcg tctcggggaa 180  
gggaagatat tttaaggcgt gtctgagcag acggggaggc ttltccaaac ccaggcagct 240  
tcgtggcgtg tgcggtttcg acccggtcac acaaagcttc agcatgtcat gtgaggacgg 300  
tcgggccctg aaaggaacgc tctcggaatt ggccgcggaa accgatctgc ccgttgtgtt 360  
tgtgaaacag agaaagatag gcggccatgg tccaaccttg aaggcttacc aggagggcag 420  
acttcaaaag ctactaaaa atg aac ggc cct gaa gat ctt ccc aag tcc tat 472

Met Asn Gly Pro Glu Asp Leu Pro Lys Ser Tyr

1

5

10

gac tat gac ctt atc atc att gga ggt ggc tca gga ggt ctg gca gct 520

Asp Tyr Asp Leu Ile Ile Ile Gly Gly Gly Ser Gly Gly Leu Ala Ala

15

20

25

gct aag gag gca gcc caa tat ggc aag aag gtg atg gtc ctg gac ttt 568

Ala Lys Glu Ala Ala Gln Tyr Gly Lys Lys Val Met Val Leu Asp Phe

30

35

40

gtc act ccc acc cct ctt gga act aga tgg ggt ctt gga gga aca tgt 616

Val Thr Pro Thr Pro Leu Gly Thr Arg Trp Gly Leu Gly Gly Thr Cys

45

50

55

gtg aat gtg ggt tgc ata cct aaa aaa ctg atg cat caa gca gct ttg 664

Val Asn Val Gly Cys Ile Pro Lys Lys Leu Met His Gln Ala Ala Leu

60

65

70

75

tta gga caa gcc ctg caa gac tct cga aat tat gga tgg aaa gtc gag 712

Leu Gly Gln Ala Leu Gln Asp Ser Arg Asn Tyr Gly Trp Lys Val Glu

80

85

90

gag aca gtt aag cat gat tgg gac aga atg ata gaa gct gta cag aat 760

Glu Thr Val Lys His Asp Trp Asp Arg Met Ile Glu Ala Val Gln Asn

95

100

105

cac att ggc tct ttg aat tgg ggc tac cga gta gct ctg cgg gag aaa 808

His Ile Gly Ser Leu Asn Trp Gly Tyr Arg Val Ala Leu Arg Glu Lys

110

115

120

aaa gtc gtc tat gag aat gct tat ggg caa ttt att ggt cct cac agg 856

Lys Val Val Tyr Glu Asn Ala Tyr Gly Gln Phe Ile Gly Pro His Arg

125

130

135

att aag gca aca aat aat aaa ggc aaa gaa aaa att tat tca gca gag 904



Ile Lys Ala Thr Asn Asn Lys Gly Lys Glu Lys Ile Tyr Ser Ala Glu  
 140                      145                      150                      155  
 agt ttt ctc att gcc act ggt gaa aga cca cgt tac ttg ggc atc cct 952  
 Ser Phe Leu Ile Ala Thr Gly Glu Arg Pro Arg Tyr Leu Gly Ile Pro  
                     160                      165                      170  
 ggt gac aaa gaa tac tgc atc agc agt gat gat ctt ttc tcc ttg cct 1000  
 Gly Asp Lys Glu Tyr Cys Ile Ser Ser Asp Asp Leu Phe Ser Leu Pro  
                     175                      180                      185  
 tac tgc ccg ggt aag acc ctg gtt gtt gga gca tcc tat gtc gct ttg 1048  
 Tyr Cys Pro Gly Lys Thr Leu Val Val Gly Ala Ser Tyr Val Ala Leu  
                     190                      195                      200  
 gag tgc gct gga ttt ctt gct ggt att ggt tta ggc gtc act gtt atg 1096  
 Glu Cys Ala Gly Phe Leu Ala Gly Ile Gly Leu Gly Val Thr Val Met  
                     205                      210                      215  
 gtt agg tcc att ctt ctt aga gga ttt gac cag gac atg gcc aac aaa 1144  
 Val Arg Ser Ile Leu Leu Arg Gly Phe Asp Gln Asp Met Ala Asn Lys  
 220                      225                      230                      235  
 att ggt gaa cac atg gaa gaa cat ggc atc aag ttt ata aga cag ttc 1192  
 Ile Gly Glu His Met Glu Glu His Gly Ile Lys Phe Ile Arg Gln Phe  
                     240                      245                      250  
 gta cca att aaa gtt gaa caa att gaa gca ggg aca cca ggc cga ctc 1240  
 Val Pro Ile Lys Val Glu Gln Ile Glu Ala Gly Thr Pro Gly Arg Leu  
                     255                      260                      265  
 aga gta gta gct cag tcc acc aat agt gag gaa atc att gaa gga gaa 1288  
 Arg Val Val Ala Gln Ser Thr Asn Ser Glu Glu Ile Ile Glu Gly Glu  
                     270                      275                      280

tat aat acg gtg atg ctg gca ata gga aga gat gct tgc aca aga aaa	1336
Tyr Asn Thr Val Met Leu Ala Ile Gly Arg Asp Ala Cys Thr Arg Lys	
285 290 295	
att ggc tta gaa acc gta ggg gtg aag ata aat gaa aag act gga aaa	1384
Ile Gly Leu Glu Thr Val Gly Val Lys Ile Asn Glu Lys Thr Gly Lys	
300 305 310 315	
ata cct gtc aca gat gaa gaa cag acc aat gtg cct tac atc tat gcc	1432
Ile Pro Val Thr Asp Glu Glu Gln Thr Asn Val Pro Tyr Ile Tyr Ala	
320 325 330	
att ggc gat ata ttg gag gat aag gtg gag ctc acc cca gtt gca atc	1480
Ile Gly Asp Ile Leu Glu Asp Lys Val Glu Leu Thr Pro Val Ala Ile	
335 340 345	
cag gca gga aga ttg ctg gct cag agg ctc tat gca ggt tcc act gtc	1528
Gln Ala Gly Arg Leu Leu Ala Gln Arg Leu Tyr Ala Gly Ser Thr Val	
350 355 360	
aag tgt gac tat gaa aat gtt cca acc act gla ttt act cct ttg gaa	1576
Lys Cys Asp Tyr Glu Asn Val Pro Thr Thr Val Phe Thr Pro Leu Glu	
365 370 375	
tat ggt gct tgt ggc ctt tct gag gag aaa gct gtg gag aag ttt ggg	1624
Tyr Gly Ala Cys Gly Leu Ser Glu Glu Lys Ala Val Glu Lys Phe Gly	
380 385 390 395	
gaa gaa aat att gag gtt tac cat agt tac ttt tgg cca ttg gaa tgg	1672
Glu Glu Asn Ile Glu Val Tyr His Ser Tyr Phe Trp Pro Leu Glu Trp	
400 405 410	
acg att ccg tca aga gat aac aac aaa tgt tat gca aaa ata atc tgt	1720
Thr Ile Pro Ser Arg Asp Asn Asn Lys Cys Tyr Ala Lys Ile Ile Cys	
415 420 425	

aat act aaa gac aat gaa cgt gtt gtg ggc ttt cac gta ctg ggt cca 1768  
 Asn Thr Lys Asp Asn Glu Arg Val Val Gly Phe His Val Leu Gly Pro  
 430 435 440  
 aat gct gga gaa gtt aca caa ggc ttt gca gct gcg ctc aaa tgt gga 1816  
 Asn Ala Gly Glu Val Thr Gln Gly Phe Ala Ala Ala Leu Lys Cys Gly  
 445 450 455  
 ctg acc aaa aag cag ctg gac agc aca att gga atc cac cct gtc tgt 1864  
 Leu Thr Lys Lys Gln Leu Asp Ser Thr Ile Gly Ile His Pro Val Cys  
 460 465 470 475  
 gca gag gta ttc aca aca ttg tct gtg acc aag cgc tct ggg gca agc 1912  
 Ala Glu Val Phe Thr Thr Leu Ser Val Thr Lys Arg Ser Gly Ala Ser  
 480 485 490  
 atc ctc cag gct ggc tgc tgaggtaag cccagtggt gatgctgtt 1960  
 Ile Leu Gln Ala Gly Cys  
 495  
 ccaagactgc aaaccactgg ctggtttccg tgcccaaacc caaggcgaag ttttctagag 2020  
 ggttcttggg ctcttggcac ctgcgtgcc tgtgcttacc accgccaag gcccccttgg 2080  
 atctcttggg taggagtgg tgaatagaag gcaggcagca tcacactggg gtcactgaca 2140  
 gacttgaagc tgacatttgg cagggcatcg aagggaatga tccatgaagt caccagtctc 2200  
 aagcccatgt ggtaggcggg gatggaacaa ctgtcaaatc agtttttagca tgacctttcc 2260  
 ttgtggattt tcttattctc gttgtcaagt tttctagggt tgaattttt tcttttttct 2320  
 ccatggigtg aatgatatta gagatgaaaa acgttagcag ttgatttttg tccaaaagca 2380  
 agtcatggct agagtatcca tgcaagggtg ctgttgcat ggaaggata gtttggctcc 2440  
 ctggaggct atgtaggctt gtcccggaag agagaactgt cctgcagctg aaatggactg 2500  
 ttctttactg acctgtcag cagtttcttc tctcatatat tccaaaaca agtacctctg 2560  
 cgtatcaactc tagccaaatt tgccctgtg tgctacatga tggatgatta ttattttaag 2620

gtcgttttag gaagggaat ggctacttgg ccagccattg cctggcattt ggtagtatag 2680  
 tatgattctc accattatit gtcattggagg cagacataca ccagaaatgg gggagaaaca 2740  
 gtacatactt ttcgtctttt agtttatgtt gtcgtggctt aagcaagctg agatcatttg 2800  
 caatggaaaa cacgtaactt gtttaaaagt ttttciggta gcttttagctt tatgctaaaa 2860  
 aaaataatga cattgggtat ctatttcttt ctaagacata cattagtagg aaaataagtc 2920  
 ttttcattgt tatgatttag ctgttttggt gtaattgcit tttaaaggaa gtlattaata 2980  
 tcataagtta ttattaatat ttgaacaca ggtggatgtg aaggattttc atttaaaaac 3040  
 caagtggttt tgactttttc tgttgaatga acaactgtgc ctgttggaat tttgcagaa 3100  
 gtgtttatgc ttgttagca ttcaacttg cattattata aagaggtatt aatgccicag 3160  
 ttatgtgttt gicaatgtac tggctgagga ttctatctca gctgtctttt ctaactgtgt 3220  
 aggttagatt ttgaacacgt gctgtggac atcagccctc tggcagcagt tctgaagct 3280  
 tctttttcat tctgtctact ctacctgtat ttctcagttg cagcactgag tggcaaaaat 3340  
 acatttctgg gccacctcag ggaacccatg catctgcctg gcatttaggc agcagagccc 3400  
 ctgaccgtcc cccacaggct ctgcctcag tctctatctc atttggctgt gtaaagaaat 3460  
 gggaaaaggg aaaaggagag agcaattgag gcagttgacc atattcagtt ttattttatt 3520  
 atttttaatt tgtttttttc tccaagtcga ccagtcctcg aaattagaac agtaggcggt 3580  
 atgagataat caggccaat catgttgiga ttctcttttc ttatggagt ggaatgttct 3640  
 atccccacaa gaaggattat atcttataga ctgtcttgt tcagattctg tatttaccca 3700  
 ttttatigaa acataacta agttccatgt atttttgta caaatcttct gaaaaaaaac 3760  
 aaaacaatgt gaaacattaa aattaaaagg cattataat aaaaaaaaaa aaaaaaa 3817

<210> 2

<211> 497

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Asn Gly Pro Glu Asp Leu Pro Lys Ser Tyr Asp Tyr Asp Leu Ile

1	5	10	15
Ile Ile Gly Gly Gly Ser Gly Gly Leu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala			
20	25	30	
Gln Tyr Gly Lys Lys Val Met Val Leu Asp Phe Val Thr Pro Thr Pro			
35	40	45	
Leu Gly Thr Arg Trp Gly Leu Gly Gly Thr Cys Val Asn Val Gly Cys			
50	55	60	
Ile Pro Lys Lys Leu Met His Gln Ala Ala Leu Leu Gly Gln Ala Leu			
65	70	75	80
Gln Asp Ser Arg Asn Tyr Gly Trp Lys Val Glu Glu Thr Val Lys His			
85	90	95	
Asp Trp Asp Arg Met Ile Glu Ala Val Gln Asn His Ile Gly Ser Leu			
100	105	110	
Asn Trp Gly Tyr Arg Val Ala Leu Arg Glu Lys Lys Val Val Tyr Glu			
115	120	125	
Asn Ala Tyr Gly Gln Phe Ile Gly Pro His Arg Ile Lys Ala Thr Asn			
130	135	140	
Asn Lys Gly Lys Glu Lys Ile Tyr Ser Ala Glu Ser Phe Leu Ile Ala			
145	150	155	160
Thr Gly Glu Arg Pro Arg Tyr Leu Gly Ile Pro Gly Asp Lys Glu Tyr			
165	170	175	
Cys Ile Ser Ser Asp Asp Leu Phe Ser Leu Pro Tyr Cys Pro Gly Lys			
180	185	190	
Thr Leu Val Val Gly Ala Ser Tyr Val Ala Leu Glu Cys Ala Gly Phe			
195	200	205	
Leu Ala Gly Ile Gly Leu Gly Val Thr Val Met Val Arg Ser Ile Leu			
210	215	220	

Leu Arg Gly Phe Asp Gln Asp Met Ala Asn Lys Ile Gly Glu His Met  
 225                      230                      235                      240  
 Glu Glu His Gly Ile Lys Phe Ile Arg Gln Phe Val Pro Ile Lys Val  
                          245                      250                      255  
 Glu Gln Ile Glu Ala Gly Thr Pro Gly Arg Leu Arg Val Val Ala Gln  
                          260                      265                      270  
 Ser Thr Asn Ser Glu Glu Ile Ile Glu Gly Glu Tyr Asn Thr Val Met  
                          275                      280                      285  
 Leu Ala Ile Gly Arg Asp Ala Cys Thr Arg Lys Ile Gly Leu Glu Thr  
                          290                      295                      300  
 Val Gly Val Lys Ile Asn Glu Lys Thr Gly Lys Ile Pro Val Thr Asp  
 305                      310                      315                      320  
 Glu Glu Gln Thr Asn Val Pro Tyr Ile Tyr Ala Ile Gly Asp Ile Leu  
                          325                      330                      335  
 Glu Asp Lys Val Glu Leu Thr Pro Val Ala Ile Gln Ala Gly Arg Leu  
                          340                      345                      350  
 Leu Ala Gln Arg Leu Tyr Ala Gly Ser Thr Val Lys Cys Asp Tyr Glu  
                          355                      360                      365  
 Asn Val Pro Thr Thr Val Phe Thr Pro Leu Glu Tyr Gly Ala Cys Gly  
                          370                      375                      380  
 Leu Ser Glu Glu Lys Ala Val Glu Lys Phe Gly Glu Glu Asn Ile Glu  
 385                      390                      395                      400  
 Val Tyr His Ser Tyr Phe Trp Pro Leu Glu Trp Thr Ile Pro Ser Arg  
                          405                      410                      415  
 Asp Asn Asn Lys Cys Tyr Ala Lys Ile Ile Cys Asn Thr Lys Asp Asn  
                          420                      425                      430

Glu Arg Val Val Gly Phe His Val Leu Gly Pro Asn Ala Gly Glu Val

435

440

445

Thr Gln Gly Phe Ala Ala Ala Leu Lys Cys Gly Leu Thr Lys Lys Gln

450

455

460

Leu Asp Ser Thr Ile Gly Ile His Pro Val Cys Ala Glu Val Phe Thr

465

470

475

480

Thr Leu Ser Val Thr Lys Arg Ser Gly Ala Ser Ile Leu Gln Ala Gly

485

490

495

Cys

<210> 3

<211> 1487

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (6).. (938)

<400> 3

ggagc atg cgg ggc gcg gcg cgg gcg gca tgg ggg cgc gcg ggg cag ccg 50

Met Arg Gly Ala Ala Arg Ala Ala Trp Gly Arg Ala Gly Gln Pro

1

5

10

15

tgg ccg cga ccc ccc gcc ccg ggc ccg ccc ccg ccg ctc ccg ctg 98

Trp Pro Arg Pro Pro Ala Pro Gly Pro Pro Pro Pro Pro Leu Pro Leu

20

25

30

ctg ctc ctg ctc ctg gcc ggg ctg ctg ggc ggc gcg ggc gcg cag tac 146

Leu Leu Leu Leu Leu Ala Gly Leu Leu Gly Gly Ala Gly Ala Gln Tyr

35

40

45

tcc agc gac cgg tgc agc tgg aag ggg agc ggg ctg acg cac gag gca 194  
 Ser Ser Asp Arg Cys Ser Trp Lys Gly Ser Gly Leu Thr His Glu Ala  
 50 55 60  
 cac agg aag gag gtg gag cag gtg tat ctg cgc tgt gcg gcg ggt gcc 242  
 His Arg Lys Glu Val Glu Gln Val Tyr Leu Arg Cys Ala Ala Gly Ala  
 65 70 75  
 gtg gag tgg atg tac cca aca ggt gct ctc atc gtt aac ctg cgg ccc 290  
 Val Glu Trp Met Tyr Pro Thr Gly Ala Leu Ile Val Asn Leu Arg Pro  
 80 85 90 95  
 aac acc ttc tcg cct gcc cgg cac ctg acc gtg tgc atc agg tcc ttc 338  
 Asn Thr Phe Ser Pro Ala Arg His Leu Thr Val Cys Ile Arg Ser Phe  
 100 105 110  
 acg gac tcc tcg ggg gcc aat att tat ttg gaa aaa act gga gaa ctg 386  
 Thr Asp Ser Ser Gly Ala Asn Ile Tyr Leu Glu Lys Thr Gly Glu Leu  
 115 120 125  
 aga ctg ctg gta ccg gac ggg gac ggc agg ccc ggc cgg gtg cag tgt 434  
 Arg Leu Leu Val Pro Asp Gly Asp Gly Arg Pro Gly Arg Val Gln Cys  
 130 135 140  
 ttt ggc ctg gag cag ggc ggc ctg ttc gtg gag gcc acg ccg cag cag 482  
 Phe Gly Leu Glu Gln Gly Gly Leu Phe Val Glu Ala Thr Pro Gln Gln  
 145 150 155  
 gat atc ggc cgg agg acc aca ggc ttc cag tac gag ctg gtt agg agg 530  
 Asp Ile Gly Arg Arg Thr Thr Gly Phe Gln Tyr Glu Leu Val Arg Arg  
 160 165 170 175  
 cac agg gcg tcg gac ctg cac gag ctg tct gcg ccg tgc cgt ccc tgc 578  
 His Arg Ala Ser Asp Leu His Glu Leu Ser Ala Pro Cys Arg Pro Cys  
 180 185 190



agt gac acc gag gtg ctc cta gcc gtc tgc acc agc gac ttc gcc gtt 626  
 Ser Asp Thr Glu Val Leu Leu Ala Val Cys Thr Ser Asp Phe Ala Val  
 195 200 205  
 cga ggc tcc atc cag caa gtt acc cac gag cct gag cgg cag gac tca 674  
 Arg Gly Ser Ile Gln Gln Val Thr His Glu Pro Glu Arg Gln Asp Ser  
 210 215 220  
 gcc atc cac ctg cgc gtg agc aga ctc tat cgg cag aaa agc agg gtc 722  
 Ala Ile His Leu Arg Val Ser Arg Leu Tyr Arg Gln Lys Ser Arg Val  
 225 230 235  
 ttc gag ccg gtg ccc gag ggt gac ggc cac tgg cag ggg cgc gtc agg 770  
 Phe Glu Pro Val Pro Glu Gly Asp Gly His Trp Gln Gly Arg Val Arg  
 240 245 250 255  
 acg ctg ctg gag tgt ggc gtg cgg ccg ggg cat ggc gac ttc ctc ttc 818  
 Thr Leu Leu Glu Cys Gly Val Arg Pro Gly His Gly Asp Phe Leu Phe  
 260 265 270  
 act ggc cac atg cac ttc ggg gag gcg cgg ctc ggc tgt gcc cca cgc 866  
 Thr Gly His Met His Phe Gly Glu Ala Arg Leu Gly Cys Ala Pro Arg  
 275 280 285  
 ttc aag gac ttc cag agg atg tac agg gat gcc cag gag agg ggg ctg 914  
 Phe Lys Asp Phe Gln Arg Met Tyr Arg Asp Ala Gln Glu Arg Gly Leu  
 290 295 300  
 aac cct tgt gag gtt ggc acg gac tgactccgtg ggccgctgcc ctctctctcc 968  
 Asn Pro Cys Glu Val Gly Thr Asp  
 305 310  
 tgatgagica caggctgcgg tggcgctgc ggtcctgggtg gggccgtgcg gtgagggcca 1028  
 cgcgctggga gccgcgtgcc ctgggccag tcctgaccct ggtaccgaag ctgtggacgt 1088

tctcgccaca ctcaacccca tgagcttcca gccaaaggatg cccctggccga ttggaaatgc 1148  
 tglaaaatgc aaactaagtt attatatatt tttttggtaa aaaagaaatg tccataggaa 1208  
 acaaattcct gtgtcttaaa acgccttggg gtgccgtctg atactgttct ctaaagacgt 1268  
 taggagtcac ggcalctggc ctgcggttgg gtgaagcact ggccgttggg cacagtggat 1328  
 gtgtgaaaag gtgccattca gatttgttat tcctatgacg gaagttttgg agccaaataa 1388  
 tacgtttttt attttcattt tatitttaaa ggaatgagctt tggtcctttt caggccgccg 1448  
 gtgtttccg ttcccgagaa taaagacgag gatccgacc 1487

<210> 4

<211> 311

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Met	Arg	Gly	Ala	Ala	Arg	Ala	Ala	Trp	Gly	Arg	Ala	Gly	Gln	Pro	Trp
1				5					10					15	
Pro	Arg	Pro	Pro	Ala	Pro	Gly	Pro	Pro	Pro	Pro	Pro	Leu	Pro	Leu	Leu
				20					25					30	
Leu	Leu	Leu	Leu	Ala	Gly	Leu	Leu	Gly	Gly	Ala	Gly	Ala	Gln	Tyr	Ser
				35				40						45	
Ser	Asp	Arg	Cys	Ser	Trp	Lys	Gly	Ser	Gly	Leu	Thr	His	Glu	Ala	His
				50				55						60	
Arg	Lys	Glu	Val	Glu	Gln	Val	Tyr	Leu	Arg	Cys	Ala	Ala	Gly	Ala	Val
				65				70						75	80
Glu	Trp	Met	Tyr	Pro	Thr	Gly	Ala	Leu	Ile	Val	Asn	Leu	Arg	Pro	Asn
								85						90	95
Thr	Phe	Ser	Pro	Ala	Arg	His	Leu	Thr	Val	Cys	Ile	Arg	Ser	Phe	Thr
				100										105	110

Asp Ser Ser Gly Ala Asn Ile Tyr Leu Glu Lys Thr Gly Glu Leu Arg  
 115 120 125  
 Leu Leu Val Pro Asp Gly Asp Gly Arg Pro Gly Arg Val Gln Cys Phe  
 130 135 140  
 Gly Leu Glu Gln Gly Gly Leu Phe Val Glu Ala Thr Pro Gln Gln Asp  
 145 150 155 160  
 Ile Gly Arg Arg Thr Thr Gly Phe Gln Tyr Glu Leu Val Arg Arg His  
 165 170 175  
 Arg Ala Ser Asp Leu His Glu Leu Ser Ala Pro Cys Arg Pro Cys Ser  
 180 185 190  
 Asp Thr Glu Val Leu Leu Ala Val Cys Thr Ser Asp Phe Ala Val Arg  
 195 200 205  
 Gly Ser Ile Gln Gln Val Thr His Glu Pro Glu Arg Gln Asp Ser Ala  
 210 215 220  
 Ile His Leu Arg Val Ser Arg Leu Tyr Arg Gln Lys Ser Arg Val Phe  
 225 230 235 240  
 Glu Pro Val Pro Glu Gly Asp Gly His Trp Gln Gly Arg Val Arg Thr  
 245 250 255  
 Leu Leu Glu Cys Gly Val Arg Pro Gly His Gly Asp Phe Leu Phe Thr  
 260 265 270  
 Gly His Met His Phe Gly Glu Ala Arg Leu Gly Cys Ala Pro Arg Phe  
 275 280 285  
 Lys Asp Phe Gln Arg Met Tyr Arg Asp Ala Gln Glu Arg Gly Leu Asn  
 290 295 300  
 Pro Cys Glu Val Gly Thr Asp  
 305 310

&lt;210&gt; 5

&lt;211&gt; 2820

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (49).. (2664)

&lt;400&gt; 5

ctcccaaagc agaattgcag ctgccgccgc cgccacctcc aggccact atg gcg cct 57

Met Ala Pro

1

ggg gct gcc cag gag ctt cag gcc aag ttg gca gag atc gga gct ccg 105

Gly Ala Ala Gln Glu Leu Gln Ala Lys Leu Ala Glu Ile Gly Ala Pro

5

10

15

atc cag ggt aat cgc gag gag ctg gtg gag cgg ctg cag agc tac acc 153

Ile Gln Gly Asn Arg Glu Glu Leu Val Glu Arg Leu Gln Ser Tyr Thr

20

25

30

35

cgc cag act ggc atc gtg ctg aat cgg ccg gtt ttg aga ggg gaa gat 201

Arg Gln Thr Gly Ile Val Leu Asn Arg Pro Val Leu Arg Gly Glu Asp

40

45

50

ggg gac aaa gcc gct cca cct ccc atg tcg gca cag ctc cct gga att 249

Gly Asp Lys Ala Ala Pro Pro Pro Met Ser Ala Gln Leu Pro Gly Ile

55

60

65

ccc atg cca cca cca cct ttg gga ctc ccc cct ctg cag cct cct ccg 297

Pro Met Pro Pro Pro Pro Leu Gly Leu Pro Pro Leu Gln Pro Pro Pro

70

75

80

cca ccc cca cca cct cca cca ggc ctt ggc ctt ggc ttt cct atg gcc 345

Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Gly Leu Gly Leu Gly Phe Pro Met Ala  
 85 90 95  
 cac cca cca aat ttg ggg ccc ccg cct cct ctc cgt gtg ggt gag cca 393  
 His Pro Pro Asn Leu Gly Pro Pro Pro Pro Leu Arg Val Gly Glu Pro  
 100 105 110 115  
 gtg gca ctg tca gag gag gag cgg ctg aag ttg gct cag cag cag gcg 441  
 Val Ala Leu Ser Glu Glu Glu Arg Leu Lys Leu Ala Gln Gln Gln Ala  
 120 125 130  
 gca ttg ctg atg cag cag gag gag cgt gcc aag cag cag gga gat cat 489  
 Ala Leu Leu Met Gln Gln Glu Glu Arg Ala Lys Gln Gln Gly Asp His  
 135 140 145  
 tcg ctg aag gaa cat gag ctc ttg gag cag cag aag cgg gca gct gtg 537  
 Ser Leu Lys Glu His Glu Leu Leu Glu Gln Gln Lys Arg Ala Ala Val  
 150 155 160  
 tta ctg gag cag gaa cga cag cag gag att gcc aag atg ggc acc cca 585  
 Leu Leu Glu Gln Glu Arg Gln Gln Glu Ile Ala Lys Met Gly Thr Pro  
 165 170 175  
 gtc cct cgg ccc cca caa gac atg ggc cag att ggt gtg cgc act cct 633  
 Val Pro Arg Pro Pro Gln Asp Met Gly Gln Ile Gly Val Arg Thr Pro  
 180 185 190 195  
 ctg ggt cct cga gta gct gct cca gtg ggc cca gtg ggc ccc act cct 681  
 Leu Gly Pro Arg Val Ala Ala Pro Val Gly Pro Val Gly Pro Thr Pro  
 200 205 210  
 aca gtt ttg ccc atg gga gcc cct gtt ccc cgg cct cgt ggt ccc cca 729  
 Thr Val Leu Pro Met Gly Ala Pro Val Pro Arg Pro Arg Gly Pro Pro  
 215 220 225

ccg ccc cct gga gat gag aac aga gag atg gat gac ccc tct gtg ggc 777

Pro Pro Pro Gly Asp Glu Asn Arg Glu Met Asp Asp Pro Ser Val Gly

230

235

240

ccc aag atc ccc cag gct ttg gag aag atc ctg cag ctg aag gag agc 825

Pro Lys Ile Pro Gln Ala Leu Glu Lys Ile Leu Gln Leu Lys Glu Ser

245

250

255

cgc cag gaa gag atg aat tct cag cag gag gaa gag gaa atg gaa aca 873

Arg Gln Glu Glu Met Asn Ser Gln Gln Glu Glu Glu Glu Met Glu Thr

260

265

270

275

gat gct cgc tcg tcc ctg ggc cag tca gcg tca gag act gag gag gac 921

Asp Ala Arg Ser Ser Leu Gly Gln Ser Ala Ser Glu Thr Glu Glu Asp

280

285

290

aca gtg tcc gta tct aaa aag gag aaa aac cgg aag cgt agg aac cga 969

Thr Val Ser Val Ser Lys Lys Glu Lys Asn Arg Lys Arg Arg Asn Arg

295

300

305

aag aag aag aaa aag ccc cag cgg gtg cga ggg gtg tcc tct gag agc 1017

Lys Lys Lys Lys Lys Pro Gln Arg Val Arg Gly Val Ser Ser Glu Ser

310

315

320

tct ggg gac cgg gag aaa gac tca acc cgg tcc cgt ggc tct gat tcc 1065

Ser Gly Asp Arg Glu Lys Asp Ser Thr Arg Ser Arg Gly Ser Asp Ser

325

330

335

cca gca gct gat gtt gag att gag tat gtg act gaa gaa cct gaa att 1113

Pro Ala Ala Asp Val Glu Ile Glu Tyr Val Thr Glu Glu Pro Glu Ile

340

345

350

355

tac gag ccc aac ttt atc ttc ttt aag agg atc ttt gag gct ttt aag 1161

Tyr Glu Pro Asn Phe Ile Phe Phe Lys Arg Ile Phe Glu Ala Phe Lys

360

365

370

ctc act gat gat gtg aag aag gag aaa gag aaa gag cca gag aaa ctt 1209  
 Leu Thr Asp Asp Val Lys Lys Glu Lys Glu Lys Glu Pro Glu Lys Leu  
 375 380 385  
 gag aaa ctg gag aac tct gca gcc ccc aag aag aag gga ttt gaa gag 1257  
 Asp Lys Leu Glu Asn Ser Ala Ala Pro Lys Lys Lys Gly Phe Glu Glu  
 390 395 400  
 gag cac aag gag agt gat gat gac agc agt gat gac gag cag gaa aag 1305  
 Glu His Lys Asp Ser Asp Asp Asp Ser Ser Asp Asp Glu Gln Glu Lys  
 405 410 415  
 aag cca gaa gcc ccc aag ctg tcc aag aag aag ttg cgc cga atg aac 1353  
 Lys Pro Glu Ala Pro Lys Leu Ser Lys Lys Lys Leu Arg Arg Met Asn  
 420 425 430 435  
 cgc ttc act gtg gct gaa ctc aag cag ctg gtg gct cgg ccc gat gtc 1401  
 Arg Phe Thr Val Ala Glu Leu Lys Gln Leu Val Ala Arg Pro Asp Val  
 440 445 450  
 gtg gag atg cac gat gtg aca gcg cag gac cct aag ctc ttg gtt cac 1449  
 Val Glu Met His Asp Val Thr Ala Gln Asp Pro Lys Leu Leu Val His  
 455 460 465  
 ctc aag gcc act cgg aac tct gtg cct gtg cca cgc cac tgg tgt ttt 1497  
 Leu Lys Ala Thr Arg Asn Ser Val Pro Val Pro Arg His Trp Cys Phe  
 470 475 480  
 aag cgc aaa tac ctg cag ggc aaa cgg ggc att gag aag ccc ccc ttc 1545  
 Lys Arg Lys Tyr Leu Gln Gly Lys Arg Gly Ile Glu Lys Pro Pro Phe  
 485 490 495  
 gag ctg cca gac ttc atc aaa cgc aca ggc atc cag gag atg cga gag 1593  
 Glu Leu Pro Asp Phe Ile Lys Arg Thr Gly Ile Gln Glu Met Arg Glu

500	505	510	515	
gcc ctg cag gag aag gaa gaa cag aag acc atg aag tca aaa atg cga				1641
Ala Leu Gln Glu Lys Glu Glu Gln Lys Thr Met Lys Ser Lys Met Arg				
	520	525	530	
gag aaa gtt cgg cct aag atg ggc aaa att gac atc gac tac cag aaa				1689
Glu Lys Val Arg Pro Lys Met Gly Lys Ile Asp Ile Asp Tyr Gln Lys				
	535	540	545	
ctg cat gat gcc ttc ttc aag tgg cag acc aag cca aag ctg acc atc				1737
Leu His Asp Ala Phe Phe Lys Trp Gln Thr Lys Pro Lys Leu Thr Ile				
	550	555	560	
cat ggg gac ctg tac tat gag ggg aag gag ttc gag aca cga ctg aag				1785
His Gly Asp Leu Tyr Tyr Glu Gly Lys Glu Phe Glu Thr Arg Leu Lys				
	565	570	575	
gag aag aag cca gga gat ctg tct gat gag cta agg att tcc ttg ggg				1833
Glu Lys Lys Pro Gly Asp Leu Ser Asp Glu Leu Arg Ile Ser Leu Gly				
580	585	590	595	
atg cca gta gga cca aat gcc cac aag gtc cct ccc cca tgg ctg att				1881
Met Pro Val Gly Pro Asn Ala His Lys Val Pro Pro Pro Trp Leu Ile				
	600	605	610	
gcc atg cag cga tat gga cca ccc cca tcg tat ccc aac ctg aaa atc				1929
Ala Met Gln Arg Tyr Gly Pro Pro Pro Ser Tyr Pro Asn Leu Lys Ile				
	615	620	625	
cct ggg ctg aac tcg ccc atc cct gag agc tgt tcc ttt ggg tac cat				1977
Pro Gly Leu Asn Ser Pro Ile Pro Glu Ser Cys Ser Phe Gly Tyr His				
	630	635	640	
gct ggt ggc tgg ggc aaa cct cca gtg gat gag act ggg aaa ccg ctc				2025
Ala Gly Gly Trp Gly Lys Pro Pro Val Asp Glu Thr Gly Lys Pro Leu				



645	650	655	
tat ggg gac gtg ttt gga acc aat gct gct gaa ttt cag acc aag act			2073
Tyr Gly Asp Val Phe Gly Thr Asn Ala Ala Glu Phe Gln Thr Lys Thr			
660	665	670	675
gag gaa gaa gag att gat cgg acc cct tgg ggg gaa ctg gaa cca tct			2121
Glu Glu Glu Glu Ile Asp Arg Thr Pro Trp Gly Glu Leu Glu Pro Ser			
680	685	690	
gat gaa gaa tcc tca gaa gaa gag gaa gag gaa gaa agt gat gaa gac			2169
Asp Glu Glu Ser Ser Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Ser Asp Glu Asp			
695	700	705	
aaa cca gat gag aca ggc ttt att acc cct gca gac agt ggc ctt atc			2217
Lys Pro Asp Glu Thr Gly Phe Ile Thr Pro Ala Asp Ser Gly Leu Ile			
710	715	720	
act cct gga ggc ttt tca tca gtg cct gct gga atg gag acc cct gaa			2265
Thr Pro Gly Gly Phe Ser Ser Val Pro Ala Gly Met Glu Thr Pro Glu			
725	730	735	
ctc att gag ctg agg aag aag aag att gag gag gcg atg gac gga agt			2313
Leu Ile Glu Leu Arg Lys Lys Lys Ile Glu Glu Ala Met Asp Gly Ser			
740	745	750	755
gag aca cct cag ctc ttc act gtg ttg cca gag aag aga aca gcc act			2361
Glu Thr Pro Gln Leu Phe Thr Val Leu Pro Glu Lys Arg Thr Ala Thr			
760	765	770	
gtt gga ggg gcc atg atg gga tca acc cac att tat gac atg tcc acg			2409
Val Gly Gly Ala Met Met Gly Ser Thr His Ile Tyr Asp Met Ser Thr			
775	780	785	
gtt atg agc cgg aag ggc ccg gct cct gag ctg caa ggt gtg gaa gtg			2457

Val Met Ser Arg Lys Gly Pro Ala Pro Glu Leu Gln Gly Val Glu Val

790

795

800

gcg ctg gcg cct gaa gag ttg gag ctg gat cct atg gcc atg acc cag 2505

Ala Leu Ala Pro Glu Glu Leu Glu Leu Asp Pro Met Ala Met Thr Gln

805

810

815

aag tat gag gag cat gtg cgg gag cag cag gct caa gta gag aag gag 2553

Lys Tyr Glu Glu His Val Arg Glu Gln Gln Ala Gln Val Glu Lys Glu

820

825

830

835

gac ttc agt gac atg gtg gct gag cac gct gcc aaa cag aag caa aaa 2601

Asp Phe Ser Asp Met Val Ala Glu His Ala Ala Lys Gln Lys Gln Lys

840

845

850

aaa cgg aaa gct cag ccc cag gac agc cgt ggg ggc agc aag aaa tat 2649

Lys Arg Lys Ala Gln Pro Gln Asp Ser Arg Gly Gly Ser Lys Lys Tyr

855

860

865

aag gag ttc aag ttt taggtccct cacactagcc ctttttttgg ccctacgtct 2704

Lys Glu Phe Lys Phe

870

ggatgcctgg gcttcacaca agaaccacct ctcccgagct tcccaaggac ttgtcatttc 2764

atgttcttat tttagacctg ttttgtaaataaagctgttt cccaaggaaa gagatg 2820

<210> 6

<211> 872

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Met Ala Pro Gly Ala Ala Gln Glu Leu Gln Ala Lys Leu Ala Glu Ile

1

5

10

15

Gly Ala Pro Ile Gln Gly Asn Arg Glu Glu Leu Val Glu Arg Leu Gln  
 20 25 30  
 Ser Tyr Thr Arg Gln Thr Gly Ile Val Leu Asn Arg Pro Val Leu Arg  
 35 40 45  
 Gly Glu Asp Gly Asp Lys Ala Ala Pro Pro Pro Met Ser Ala Gln Leu  
 50 55 60  
 Pro Gly Ile Pro Met Pro Pro Pro Pro Leu Gly Leu Pro Pro Leu Gln  
 65 70 75 80  
 Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Gly Leu Gly Leu Gly Phe  
 85 90 95  
 Pro Met Ala His Pro Pro Asn Leu Gly Pro Pro Pro Pro Leu Arg Val  
 100 105 110  
 Gly Glu Pro Val Ala Leu Ser Glu Glu Glu Arg Leu Lys Leu Ala Gln  
 115 120 125  
 Gln Gln Ala Ala Leu Leu Met Gln Gln Glu Glu Arg Ala Lys Gln Gln  
 130 135 140  
 Gly Asp His Ser Leu Lys Glu His Glu Leu Leu Glu Gln Gln Lys Arg  
 145 150 155 160  
 Ala Ala Val Leu Leu Glu Gln Glu Arg Gln Gln Glu Ile Ala Lys Met  
 165 170 175  
 Gly Thr Pro Val Pro Arg Pro Pro Gln Asp Met Gly Gln Ile Gly Val  
 180 185 190  
 Arg Thr Pro Leu Gly Pro Arg Val Ala Ala Pro Val Gly Pro Val Gly  
 195 200 205  
 Pro Thr Pro Thr Val Leu Pro Met Gly Ala Pro Val Pro Arg Pro Arg  
 210 215 220  
 Gly Pro Pro Pro Pro Pro Gly Asp Glu Asn Arg Glu Met Asp Asp Pro

225                      230                      235                      240  
Ser Val Gly Pro Lys Ile Pro Gln Ala Leu Glu Lys Ile Leu Gln Leu  
                         245                      250                      255  
Lys Glu Ser Arg Gln Glu Glu Met Asn Ser Gln Gln Glu Glu Glu Glu  
                         260                      265                      270  
Met Glu Thr Asp Ala Arg Ser Ser Leu Gly Gln Ser Ala Ser Glu Thr  
                         275                      280                      285  
Glu Glu Asp Thr Val Ser Val Ser Lys Lys Glu Lys Asn Arg Lys Arg  
                         290                      295                      300  
Arg Asn Arg Lys Lys Lys Lys Lys Pro Gln Arg Val Arg Gly Val Ser  
305                      310                      315                      320  
Ser Glu Ser Ser Gly Asp Arg Glu Lys Asp Ser Thr Arg Ser Arg Gly  
                         325                      330                      335  
Ser Asp Ser Pro Ala Ala Asp Val Glu Ile Glu Tyr Val Thr Glu Glu  
                         340                      345                      350  
Pro Glu Ile Tyr Glu Pro Asn Phe Ile Phe Phe Lys Arg Ile Phe Glu  
                         355                      360                      365  
Ala Phe Lys Leu Thr Asp Asp Val Lys Lys Glu Lys Glu Lys Glu Pro  
                         370                      375                      380  
Glu Lys Leu Asp Lys Leu Glu Asn Ser Ala Ala Pro Lys Lys Lys Gly  
385                      390                      395                      400  
Phe Glu Glu Glu His Lys Asp Ser Asp Asp Asp Ser Ser Asp Asp Glu  
                         405                      410                      415  
Gln Glu Lys Lys Pro Glu Ala Pro Lys Leu Ser Lys Lys Lys Leu Arg  
                         420                      425                      430  
Arg Met Asn Arg Phe Thr Val Ala Glu Leu Lys Gln Leu Val Ala Arg

435	440	445	
Pro Asp Val Val Glu Met His Asp Val Thr Ala Gln Asp Pro Lys Leu			
450	455	460	
Leu Val His Leu Lys Ala Thr Arg Asn Ser Val Pro Val Pro Arg His			
465	470	475	480
Trp Cys Phe Lys Arg Lys Tyr Leu Gln Gly Lys Arg Gly Ile Glu Lys			
	485	490	495
Pro Pro Phe Glu Leu Pro Asp Phe Ile Lys Arg Thr Gly Ile Gln Glu			
	500	505	510
Met Arg Glu Ala Leu Gln Glu Lys Glu Glu Gln Lys Thr Met Lys Ser			
	515	520	525
Lys Met Arg Glu Lys Val Arg Pro Lys Met Gly Lys Ile Asp Ile Asp			
	530	535	540
Tyr Gln Lys Leu His Asp Ala Phe Phe Lys Trp Gln Thr Lys Pro Lys			
545	550	555	560
Leu Thr Ile His Gly Asp Leu Tyr Tyr Glu Gly Lys Glu Phe Glu Thr			
	565	570	575
Arg Leu Lys Glu Lys Lys Pro Gly Asp Leu Ser Asp Glu Leu Arg Ile			
	580	585	590
Ser Leu Gly Met Pro Val Gly Pro Asn Ala His Lys Val Pro Pro Pro			
	595	600	605
Trp Leu Ile Ala Met Gln Arg Tyr Gly Pro Pro Pro Ser Tyr Pro Asn			
	610	615	620
Leu Lys Ile Pro Gly Leu Asn Ser Pro Ile Pro Glu Ser Cys Ser Phe			
625	630	635	640
Gly Tyr His Ala Gly Gly Trp Gly Lys Pro Pro Val Asp Glu Thr Gly			
	645	650	655

Lys Pro Leu Tyr Gly Asp Val Phe Gly Thr Asn Ala Ala Glu Phe Gln  
 660 665 670  
 Thr Lys Thr Glu Glu Glu Glu Ile Asp Arg Thr Pro Trp Gly Glu Leu  
 675 680 685  
 Glu Pro Ser Asp Glu Glu Ser Ser Glu Glu Glu Glu Glu Glu Ser  
 690 695 700  
 Asp Glu Asp Lys Pro Asp Glu Thr Gly Phe Ile Thr Pro Ala Asp Ser  
 705 710 715 720  
 Gly Leu Ile Thr Pro Gly Gly Phe Ser Ser Val Pro Ala Gly Met Glu  
 725 730 735  
 Thr Pro Glu Leu Ile Glu Leu Arg Lys Lys Lys Ile Glu Glu Ala Met  
 740 745 750  
 Asp Gly Ser Glu Thr Pro Gln Leu Phe Thr Val Leu Pro Glu Lys Arg  
 755 760 765  
 Thr Ala Thr Val Gly Gly Ala Met Met Gly Ser Thr His Ile Tyr Asp  
 770 775 780  
 Met Ser Thr Val Met Ser Arg Lys Gly Pro Ala Pro Glu Leu Gln Gly  
 785 790 795 800  
 Val Glu Val Ala Leu Ala Pro Glu Glu Leu Glu Leu Asp Pro Met Ala  
 805 810 815  
 Met Thr Gln Lys Tyr Glu Glu His Val Arg Glu Gln Gln Ala Gln Val  
 820 825 830  
 Glu Lys Glu Asp Phe Ser Asp Met Val Ala Glu His Ala Ala Lys Gln  
 835 840 845  
 Lys Gln Lys Lys Arg Lys Ala Gln Pro Gln Asp Ser Arg Gly Gly Ser  
 850 855 860

Lys Lys Tyr Lys Glu Phe Lys Phe

865

870

&lt;210&gt; 7

&lt;211&gt; 2433

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (214).. (1146)

&lt;400&gt; 7

atgccagccc caaacctcat ccctagtgga ggccttgctg atgtggaagt ggccagggcc 60  
 ctcatggttag gctgggcaga agcccaagaa caggctctaa agctgctaaa cccggcagtc 120  
 ctggtecccg gaggtcttg ccagtcgac agtgttcttg gcactgctca aaggteccag 180  
 cagctggggt tccccgtcag cccgtgagcg gcc atg tcc aac ccc agc gcc cca 234

Met Ser Asn Pro Ser Ala Pro

1

5

cca cca tat gaa gac cgc aac ccc ctg tac cca ggc cct ccg ccc cct 282

Pro Pro Tyr Glu Asp Arg Asn Pro Leu Tyr Pro Gly Pro Pro Pro Pro

10

15

20

ggg ggc tat ggg cag cca tct gtc ctg cca gga ggg tat cct gcc tac 330

Gly Gly Tyr Gly Gln Pro Ser Val Leu Pro Gly Gly Tyr Pro Ala Tyr

25

30

35

cct ggc tac ccg cag cct ggc tac ggt cac cct gct ggc tac cca cag 378

Pro Gly Tyr Pro Gln Pro Gly Tyr Gly His Pro Ala Gly Tyr Pro Gln

40

45

50

55

ccc atg ccc ccc acc cac ccg atg ccc atg aac tac ggc cca ggc cat 426

Pro Met Pro Pro Thr His Pro Met Pro Met Asn Tyr Gly Pro Gly His  
 60 65 70  
 ggc tat gat ggg gag gag aga gcg gtg agt gat agc ttc ggg cct gga 474  
 Gly Tyr Asp Gly Glu Glu Arg Ala Val Ser Asp Ser Phe Gly Pro Gly  
 75 80 85  
 gag tgg gat gac cgg aaa gtg cga cac act ttt atc cga aag gtt tac 522  
 Glu Trp Asp Asp Arg Lys Val Arg His Thr Phe Ile Arg Lys Val Tyr  
 90 95 100  
 tcc atc atc tcc gtg cag ctg etc atc act gtg gcc atc att gct atc 570  
 Ser Ile Ile Ser Val Gln Leu Leu Ile Thr Val Ala Ile Ile Ala Ile  
 105 110 115  
 ttc acc ttt gtg gaa cct gtc agc gcc ttt gtg agg aga aat gtg gct 618  
 Phe Thr Phe Val Glu Pro Val Ser Ala Phe Val Arg Arg Asn Val Ala  
 120 125 130 135  
 gtc tac tac gtg tcc tat gct gtc ttc gtt gtc acc tac ctg atc ctt 666  
 Val Tyr Tyr Val Ser Tyr Ala Val Phe Val Val Thr Tyr Leu Ile Leu  
 140 145 150  
 gcc tgc tgc cag gga ccc aga cgc cgt ttc cca tgg aac atc att ctg 714  
 Ala Cys Cys Gln Gly Pro Arg Arg Arg Phe Pro Trp Asn Ile Ile Leu  
 155 160 165  
 ctg acc ctt ttt act ttt gcc atg ggc ttc atg acg ggc acc att tcc 762  
 Leu Thr Leu Phe Thr Phe Ala Met Gly Phe Met Thr Gly Thr Ile Ser  
 170 175 180  
 agt atg tac caa acc aaa gcc gtc atc att gca atg atc atc act gcg 810  
 Ser Met Tyr Gln Thr Lys Ala Val Ile Ile Ala Met Ile Ile Thr Ala  
 185 190 195  
 gtg gta tcc att tca gtc acc atc ttc tgc ttt cag acc aag gtg gac 858



Val Val Ser Ile Ser Val Thr Ile Phe Cys Phe Gln Thr Lys Val Asp  
 200 205 210 215  
 ttc acc tgg tgc aca ggc ctc ttc tgt gtc ctg gga att gtg ctc ctg 906  
 Phe Thr Ser Cys Thr Gly Leu Phe Cys Val Leu Gly Ile Val Leu Leu  
 220 225 230  
 gtg act ggg att gtc act agc att gtg ctc tac ttc caa tac gtt tac 954  
 Val Thr Gly Ile Val Thr Ser Ile Val Leu Tyr Phe Gln Tyr Val Tyr  
 235 240 245  
 tgg ctc cac atg ctc tat gct gct ctg ggg gcc att tgt ttc acc ctg 1002  
 Trp Leu His Met Leu Tyr Ala Ala Leu Gly Ala Ile Cys Phe Thr Leu  
 250 255 260  
 ttc ctg gct tac gac aca cag ctg gtc ctg ggg aac cgg aag cac acc 1050  
 Phe Leu Ala Tyr Asp Thr Gln Leu Val Leu Gly Asn Arg Lys His Thr  
 265 270 275  
 atc agc ccc gag gac tac atc act ggc gcc ctg cag att tac aca gac 1098  
 Ile Ser Pro Glu Asp Tyr Ile Thr Gly Ala Leu Gln Ile Tyr Thr Asp  
 280 285 290 295  
 atc atc tac atc ttc acc ttt gtg ctg cag ctg atg ggg gat cgc aat 1146  
 Ile Ile Tyr Ile Phe Thr Phe Val Leu Gln Leu Met Gly Asp Arg Asn  
 300 305 310  
 taaggagcaa gccccattt tcaccgatc ctgggctctc ccttccaagc tagagggtg 1206  
 ggccctatga ctgtggtctg ggctttaggc ccttttctt ccccttgagt aacatgccca 1266  
 gtttctttc tgtctggag acaggtggcc tctctggcta tggatgtgtg ggtacttgg 1326  
 ggggacggag gagctaggga ctaactgttg ctcttggtag gcttggcagg gactaggctg 1386  
 aagaigtgtc ttctccccgc cacctactgt atgacaccac attcttccca acagctgggg 1446  
 ttgtgaggaa tatgaaaaga gcctattcga tagctagaag ggaatatgaa aggtagaagt 1506

gacttcaagg tcacgagggt cccctccac ctctgtcaca ggcttcttga ctacgtagtt 1566  
 ggagctatit ctccccag caaagccaga gagctttgtc cccggcctcc tggacacata 1626  
 ggccattatc ctgtattcct ttggcttggc atcttttagc tcaggaaggt agaagagatc 1686  
 tgtgcccatt ggctccttg ctccaatccc ttcttgtttc agtgacatat gtattgttta 1746  
 tctgggttag ggatggggga cagataatag aacgagcaaa gtaacctata caggccagca 1806  
 tggaaacagca tctccccgg gcttgtcctt ggcttgtgac gctataagac agagcaggcc 1866  
 acatgtggcc atctgtccc cattctttaa agctgttggg gccctcttgc aggcttctgg 1926  
 atctctggtc agagtgaact ctgtcttctt gtattcaggc agctcagagc agaaagtaag 1986  
 gggcagagtc atactgttgg ccaggaagta gccagggtga agagagactc ggtgcgggca 2046  
 gggagaatgc ctgggggtcc ctccactggc tagggagata ccgaagccta ctgtgttact 2106  
 gaagacttct gggttcttcc ctctgtctaa cccaggaggg gtcctaagag gaaggtagct 2166  
 tctctctgtt tgtcttaagt tgcactgggg gatttctgac ttgaggcca tctctccagc 2226  
 cageccatgc ctcttttga atattaagt ccttgagctg gaatggggaa gggggacaag 2286  
 ggtcagtcct tgggtgggg gcagaaatca aatcagccca aggatatagt taggattaat 2346  
 tacttaatag agaaatccia actatatcac acaaagggat acaactataa atgtaataaa 2406  
 atttatgtct agaagtt 2423

&lt;210&gt; 8

&lt;211&gt; 311

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 8

Met Ser Asn Pro Ser Ala Pro Pro Pro Tyr Glu Asp Arg Asn Pro Leu

1

5

10

15

Tyr Pro Gly Pro Pro Pro Pro Gly Gly Tyr Gly Gln Pro Ser Val Leu

20

25

30

Pro Gly Gly Tyr Pro Ala Tyr Pro Gly Tyr Pro Gln Pro Gly Tyr Gly

35	40	45	
His Pro Ala Gly Tyr Pro Gln Pro Met Pro Pro Thr His Pro Met Pro			
50	55	60	
Met Asn Tyr Gly Pro Gly His Gly Tyr Asp Gly Glu Glu Arg Ala Val			
65	70	75	80
Ser Asp Ser Phe Gly Pro Gly Glu Trp Asp Asp Arg Lys Val Arg His			
85	90	95	
Thr Phe Ile Arg Lys Val Tyr Ser Ile Ile Ser Val Gln Leu Leu Ile			
100	105	110	
Thr Val Ala Ile Ile Ala Ile Phe Thr Phe Val Glu Pro Val Ser Ala			
115	120	125	
Phe Val Arg Arg Asn Val Ala Val Tyr Tyr Val Ser Tyr Ala Val Phe			
130	135	140	
Val Val Thr Tyr Leu Ile Leu Ala Cys Cys Gln Gly Pro Arg Arg Arg			
145	150	155	160
Phe Pro Trp Asn Ile Ile Leu Leu Thr Leu Phe Thr Phe Ala Met Gly			
165	170	175	
Phe Met Thr Gly Thr Ile Ser Ser Met Tyr Gln Thr Lys Ala Val Ile			
180	185	190	
Ile Ala Met Ile Ile Thr Ala Val Val Ser Ile Ser Val Thr Ile Phe			
195	200	205	
Cys Phe Gln Thr Lys Val Asp Phe Thr Ser Cys Thr Gly Leu Phe Cys			
210	215	220	
Val Leu Gly Ile Val Leu Leu Val Thr Gly Ile Val Thr Ser Ile Val			
225	230	235	240
Leu Tyr Phe Gln Tyr Val Tyr Trp Leu His Met Leu Tyr Ala Ala Leu			
245	250	255	

Gly Ala Ile Cys Phe Thr Leu Phe Leu Ala Tyr Asp Thr Gln Leu Val

260

265

270

Leu Gly Asn Arg Lys His Thr Ile Ser Pro Glu Asp Tyr Ile Thr Gly

275

280

285

Ala Leu Gln Ile Tyr Thr Asp Ile Ile Tyr Ile Phe Thr Phe Val Leu

290

295

300

Gln Leu Met Gly Asp Arg Asn

305

310

&lt;210&gt; 9

&lt;211&gt; 4049

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (86).. (2710)

&lt;400&gt; 9

cctcggccct cgcctccctc cctctctcct tctcgtcttc agccgctcct ctgcgcccg 60

cctccacagc ctgggcctcg ccgcg atg ccg gag aag agg ccc ttc gag cgg 112

Met Pro Glu Lys Arg Pro Phe Glu Arg

1

5

ctg cct gcc gat gtc tcc ccc atc aac tac agc ctt tgc ctc aag ccc 160

Leu Pro Ala Asp Val Ser Pro Ile Asn Tyr Ser Leu Cys Leu Lys Pro

10

15

20

25

gac ttg ctg gac ttc acc ttc gag ggc aag ctg gag gcc gcc gcc cag 208

Asp Leu Leu Asp Phe Thr Phe Glu Gly Lys Leu Glu Ala Ala Ala Gln

30

35

40

gtg agg cag gcg act aat cag att gtg atg aat tgt gct gat att gat	256
Val Arg Gln Ala Thr Asn Gln Ile Val Met Asn Cys Ala Asp Ile Asp	
45 50 55	
att att aca gct tca tat gca cca gaa gga gat gaa gaa ata cat gct	304
Ile Ile Thr Ala Ser Tyr Ala Pro Glu Gly Asp Glu Glu Ile His Ala	
60 65 70	
aca gga ttt aac tat cag aat gaa gat gaa aaa gtc acc ttg tct ttc	352
Thr Gly Phe Asn Tyr Gln Asn Glu Asp Glu Lys Val Thr Leu Ser Phe	
75 80 85	
cct agt act ctg caa aca ggt acg gga acc tta aag ata gat ttt gtt	400
Pro Ser Thr Leu Gln Thr Gly Thr Gly Thr Leu Lys Ile Asp Phe Val	
90 95 100 105	
gga gag ctg aat gac aaa atg aaa ggt ttc tat aga agt aaa tat act	448
Gly Glu Leu Asn Asp Lys Met Lys Gly Phe Tyr Arg Ser Lys Tyr Thr	
110 115 120	
acc cct tct gga gag gtg cgc tat gct gct gta aca cag ttt gag gct	496
Thr Pro Ser Gly Glu Val Arg Tyr Ala Ala Val Thr Gln Phe Glu Ala	
125 130 135	
act gat gcc cga agg gct ttt cct tgc tgg gat gag cct gct atc aaa	544
Thr Asp Ala Arg Arg Ala Phe Pro Cys Trp Asp Glu Pro Ala Ile Lys	
140 145 150	
gca act ttt gat atc tca ttg gtt gtt cct aaa gac aga gta gct tta	592
Ala Thr Phe Asp Ile Ser Leu Val Val Pro Lys Asp Arg Val Ala Leu	
155 160 165	
tca aac atg aat gta att gac cgg aaa cca tac cct gat gat gaa aat	640
Ser Asn Met Asn Val Ile Asp Arg Lys Pro Tyr Pro Asp Asp Glu Asn	

170	175	180	185	
tta gtg gaa gtg aag ttt gcc cgc aca cct gtt atg tct aca tat ctg	688			
Leu Val Glu Val Lys Phe Ala Arg Thr Pro Val Met Ser Thr Tyr Leu				
190	195	200		
gtg gca ttt gtt gtg ggt gaa tat gac ttt gta gaa aca agg tca aaa	736			
Val Ala Phe Val Val Gly Glu Tyr Asp Phe Val Glu Thr Arg Ser Lys				
205	210	215		
gat ggt gtg tgt gtc cgt gtt tac act cct gtt ggc aaa gca gag caa	784			
Asp Gly Val Cys Val Arg Val Tyr Thr Pro Val Gly Lys Ala Glu Gln				
220	225	230		
gga aaa ttt gcg tta gag gtt gct gct aaa acc ttg cct ttt tat aag	832			
Gly Lys Phe Ala Leu Glu Val Ala Ala Lys Thr Leu Pro Phe Tyr Lys				
235	240	245		
gac tac ttc aat gtt cct tat cct cta cct aaa att gat ctc att gct	880			
Asp Tyr Phe Asn Val Pro Tyr Pro Leu Pro Lys Ile Asp Leu Ile Ala				
250	255	260	265	
att gca gac ttt gca gct ggt gcc atg gag aac tgg ggc ctt gtt act	928			
Ile Ala Asp Phe Ala Ala Gly Ala Met Glu Asn Trp Gly Leu Val Thr				
270	275	280		
tat agg gag act gca ttg ctt att gat cca aaa aat tcc tgt tct tca	976			
Tyr Arg Glu Thr Ala Leu Leu Ile Asp Pro Lys Asn Ser Cys Ser Ser				
285	290	295		
tcc cgc cag tgg gtt gct ctg gtt gtg gga cat gaa ctc gcc cat caa	1024			
Ser Arg Gln Trp Val Ala Leu Val Val Gly His Glu Leu Ala His Gln				
300	305	310		
tgg ttt gga aat ctt gtt act atg gaa tgg tgg act cat ctt tgg tta	1072			
Trp Phe Gly Asn Leu Val Thr Met Glu Trp Trp Thr His Leu Trp Leu				

315	320	325	
aat gaa ggt ttt gca tcc tgg att gaa tat ctg tgt gta gac cac tgc			1120
Asn Glu Gly Phe Ala Ser Trp Ile Glu Tyr Leu Cys Val Asp His Cys			
330	335	340	345
ttc cca gag tat gat att tgg act cag ttt gtt tct gct gat tac acc			1168
Phe Pro Glu Tyr Asp Ile Trp Thr Gln Phe Val Ser Ala Asp Tyr Thr			
350	355	360	
cgt gcc cag gag ctt gac gcc tta gat aac agc cat cct att gaa gtc			1216
Arg Ala Gln Glu Leu Asp Ala Leu Asp Asn Ser His Pro Ile Glu Val			
365	370	375	
agt gtg ggc cat cca tct gag gtt gat gag ata ttt gat gct ata tca			1264
Ser Val Gly His Pro Ser Glu Val Asp Glu Ile Phe Asp Ala Ile Ser			
380	385	390	
tat agc aaa ggt gca tct gtc atc cga atg ctg cat gac tac att ggg			1312
Tyr Ser Lys Gly Ala Ser Val Ile Arg Met Leu His Asp Tyr Ile Gly			
395	400	405	
gat aag gac ttt aag aaa gga atg aac atg tat tta acc aag ttc caa			1360
Asp Lys Asp Phe Lys Lys Gly Met Asn Met Tyr Leu Thr Lys Phe Gln			
410	415	420	425
caa aag aat gct gcc aca gag gat ctc tgg gaa agt tta gaa aat gct			1408
Gln Lys Asn Ala Ala Thr Glu Asp Leu Trp Glu Ser Leu Glu Asn Ala			
430	435	440	
agt ggt aaa cct ata gca gct gtg atg aat acc tgg acc aaa caa atg			1456
Ser Gly Lys Pro Ile Ala Ala Val Met Asn Thr Trp Thr Lys Gln Met			
445	450	455	
gga ttt ccc ctc att tat gtg gaa gct gaa cag gla gaa gat gac aga			1504

Gly Phe Pro Leu Ile Tyr Val Glu Ala Glu Gln Val Glu Asp Asp Arg

460

465

470

tta ttg agg ttg tcc caa aag aag ttc tgt gct ggt ggg tca tat gtt 1552

Leu Leu Arg Leu Ser Gln Lys Lys Phe Cys Ala Gly Gly Ser Tyr Val

475

480

485

ggt gaa gat tgt ccc cag tgg atg gtc cct atc aca atc tct act agt 1600

Gly Glu Asp Cys Pro Gln Trp Met Val Pro Ile Thr Ile Ser Thr Ser

490

495

500

505

gaa gac ccc aac cag gcc aaa cta aaa att cta atg gac aag cca gag 1648

Glu Asp Pro Asn Gln Ala Lys Leu Lys Ile Leu Met Asp Lys Pro Glu

510

515

520

atg aat gtg gtt ttg aaa aat gtc aaa cca gac caa tgg gtg aag tta 1696

Met Asn Val Val Leu Lys Asn Val Lys Pro Asp Gln Trp Val Lys Leu

525

530

535

aac tta gga aca gtt ggg ttt tat cgg acc cag tac agc tct gcc atg 1744

Asn Leu Gly Thr Val Gly Phe Tyr Arg Thr Gln Tyr Ser Ser Ala Met

540

545

550

ctg gaa agt tta tta cca ggc att cgt gac ctt tct ctg ccc cct gtg 1792

Leu Glu Ser Leu Leu Pro Gly Ile Arg Asp Leu Ser Leu Pro Pro Val

555

560

565

gat cga ctt gga tta cag aat gac ctc ttc tcc ttg gct cga gct gga 1840

Asp Arg Leu Gly Leu Gln Asn Asp Leu Phe Ser Leu Ala Arg Ala Gly

570

575

580

585

atc att agc act gta gag gtt cta aaa gtc atg gag gct ttt gtg aat 1888

Ile Ile Ser Thr Val Glu Val Leu Lys Val Met Glu Ala Phe Val Asn

590

595

600

gag ccc aat tat act gta tgg agc gac ctg agc tgt aac ctg ggg att 1936



Glu Pro Asn Tyr Thr Val Trp Ser Asp Leu Ser Cys Asn Leu Gly Ile  
 605 610 615  
 ctc tca act ctc ttg tcc cac aca gac ttc tat gag gaa atc cag gag 1984  
 Leu Ser Thr Leu Leu Ser His Thr Asp Phe Tyr Glu Glu Ile Gln Glu  
 620 625 630  
 ttt gtg aaa gat gtc ttt tca cct ata ggg gag aga ctg ggc tgg gac 2032  
 Phe Val Lys Asp Val Phe Ser Pro Ile Gly Glu Arg Leu Gly Trp Asp  
 635 640 645  
 ccc aaa cct gga gaa ggt cat ctc gat gca ctc ctg agg ggc ttg gtt 2080  
 Pro Lys Pro Gly Glu Gly His Leu Asp Ala Leu Leu Arg Gly Leu Val  
 650 655 660 665  
 ctg gga aaa cta gga aaa gca gga cat aag gca acg tta gaa gaa gcc 2128  
 Leu Gly Lys Leu Gly Lys Ala Gly His Lys Ala Thr Leu Glu Glu Ala  
 670 675 680  
 cgt cgt cgg ttt aag gac cac gtg gaa gga aaa cag att ctc tcc gct 2176  
 Arg Arg Arg Phe Lys Asp His Val Glu Gly Lys Gln Ile Leu Ser Ala  
 685 690 695  
 gat ctg agg agt cct gtc tat ctg act gtt ttg aag cat ggt gat ggc 2224  
 Asp Leu Arg Ser Pro Val Tyr Leu Thr Val Leu Lys His Gly Asp Gly  
 700 705 710  
 act act tta gat att atg tta aaa ctt cat aaa caa gca gat atg caa 2272  
 Thr Thr Leu Asp Ile Met Leu Lys Leu His Lys Gln Ala Asp Met Gln  
 715 720 725  
 gaa gag aaa aac cga atc gaa aga gtc ctt ggc gct act ctt ttg cct 2320  
 Glu Glu Lys Asn Arg Ile Glu Arg Val Leu Gly Ala Thr Leu Leu Pro  
 730 735 740 745

gac ctg att caa aaa gtc ctc acg ttt gca ctt tca gaa gag gta cgt 2368

Asp Leu Ile Gln Lys Val Leu Thr Phe Ala Leu Ser Glu Glu Val Arg

750

755

760

cca cag gac act gta tgc gta att ggt gga gta gct gga ggc agc aag 2416

Pro Gln Asp Thr Val Ser Val Ile Gly Gly Val Ala Gly Gly Ser Lys

765

770

775

cat ggt agg aaa gct gct tgg aaa ttc ata aag gac aac tgg gaa gaa 2464

His Gly Arg Lys Ala Ala Trp Lys Phe Ile Lys Asp Asn Trp Glu Glu

780

785

790

ctt tat aac cga tac cag gga gga ttc tta ata tcc aga cta ata aag 2512

Leu Tyr Asn Arg Tyr Gln Gly Gly Phe Leu Ile Ser Arg Leu Ile Lys

795

800

805

cta tca gtt gag gga ttt gca gtt gat aaa atg gct gga gag gtt aag 2560

Leu Ser Val Glu Gly Phe Ala Val Asp Lys Met Ala Gly Glu Val Lys

810

815

820

825

gct ttc ttc gag agt cac cca gct cct tca gct gag cgt acc atc cag 2608

Ala Phe Phe Glu Ser His Pro Ala Pro Ser Ala Glu Arg Thr Ile Gln

830

835

840

cag tgt tgt gaa aat att ctg ctg aat gct gcc tgg cta aag cga gat 2656

Gln Cys Cys Glu Asn Ile Leu Leu Asn Ala Ala Trp Leu Lys Arg Asp

845

850

855

gct gag agc atc cac cag tac ctc ctt cag cgg aag gcc tca cca ccc 2704

Ala Glu Ser Ile His Gln Tyr Leu Leu Gln Arg Lys Ala Ser Pro Pro

860

865

870

aca gtg tgaatcctga ggtgccgcca ttggcgggtc tgctgcttcg ctgcaggat 2760

Thr Val

875

aagggtggagc taccgaacag ctagttcata tgccaagaat ttggagtcit ctttcaaacc 2820  
agtggggggtt ggacaatgaa ttagttaac tggttccigc tcacactcca gaattaaatt 2880  
ctattgaaaa aggaaatca gcaattcagc aaaaaaataa ataaaaata aaaatgtaaa 2940  
tatgatagta ataaaataga gcataacgaa acttgaaac ttctgaagc ctgtcagtg 3000  
gttaaaagta tttaacactc tactgttaat gacagatgtt ctgttttat aacctacca 3060  
aaggaaacta gaggttctt gggaagagc attttctga agtgggttct gcaaggagcc 3120  
tataaagcca aggggtgtt ccatttctgg gaatgttaa acacaaaagg ctgatagctg 3180  
gtatcacata gtggagtca gtgcataatt ccaagtggt tttttttt ttggcacggg 3240  
gactgatcag gaagatlat tctgcataa ctcaatctga accaaggatt gtagtttagt 3300  
tttctctt gccttccct ctgttgacc gaccttgg ccaaaaaaa aacaaaaagc 3360  
aaaaaaciaa aacctacct gtctgtgtt tttctctc tttagttcca ccccaacct 3420  
ccattccctg gtgtcttct tagagatgaa gaaataataa ggaaacatct tcatagcca 3480  
cattaaataa gagaaactga tatacattat tttttctt ttaaagatga cttataagaa 3540  
ccctgaaatt tatatagggt agacaataga aataaaaaga tcttcagcca ggccttctg 3600  
aaggagtat tctgctaaaa atggcttag ttgtctgaaa agccagctct tgaacctct 3660  
cacaacagta tcaacactgg cttctcccg ttcatttat gcgtgcgaga agtcagtgt 3720  
aactgtgca gggcttaata cattagtgt aactggttt aaaaacaaag actgtaagcc 3780  
tgtgtgtgcc actgtttgt tcaacagtat atctactaa taagcctcac ctatttaac 3840  
caatgagttt taaatctaaa tctattccc ttctcttc cctaccttt tttctttt 3900  
ttcttaaaaa aatatttgt gttattaaca gaaattcata ttgggtgtg cttaacggta 3960  
tttcagaagg tcatcagatt gtgagactgc ttcttgaaa cattttgtg ctattgttt 4020  
aaaaaaataa ttaaaaaaca gtggcggt 4049

<210> 10

<211> 875

<212> PRT

<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 10

Met Pro Glu Lys Arg Pro Phe Glu Arg Leu Pro Ala Asp Val Ser Pro

1 5 10 15

Ile Asn Tyr Ser Leu Cys Leu Lys Pro Asp Leu Leu Asp Phe Thr Phe

20 25 30

Glu Gly Lys Leu Glu Ala Ala Ala Gln Val Arg Gln Ala Thr Asn Gln

35 40 45

Ile Val Met Asn Cys Ala Asp Ile Asp Ile Ile Thr Ala Ser Tyr Ala

50 55 60

Pro Glu Gly Asp Glu Glu Ile His Ala Thr Gly Phe Asn Tyr Gln Asn

65 70 75 80

Glu Asp Glu Lys Val Thr Leu Ser Phe Pro Ser Thr Leu Gln Thr Gly

85 90 95

Thr Gly Thr Leu Lys Ile Asp Phe Val Gly Glu Leu Asn Asp Lys Met

100 105 110

Lys Gly Phe Tyr Arg Ser Lys Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Glu Val Arg

115 120 125

Tyr Ala Ala Val Thr Gln Phe Glu Ala Thr Asp Ala Arg Arg Ala Phe

130 135 140

Pro Cys Trp Asp Glu Pro Ala Ile Lys Ala Thr Phe Asp Ile Ser Leu

145 150 155 160

Val Val Pro Lys Asp Arg Val Ala Leu Ser Asn Met Asn Val Ile Asp

165 170 175

Arg Lys Pro Tyr Pro Asp Asp Glu Asn Leu Val Glu Val Lys Phe Ala

180 185 190

Arg Thr Pro Val Met Ser Thr Tyr Leu Val Ala Phe Val Val Gly Glu

195	200	205	
Tyr Asp Phe Val Glu Thr Arg Ser Lys Asp Gly Val Cys Val Arg Val			
210	215	220	
Tyr Thr Pro Val Gly Lys Ala Glu Gln Gly Lys Phe Ala Leu Glu Val			
225	230	235	240
Ala Ala Lys Thr Leu Pro Phe Tyr Lys Asp Tyr Phe Asn Val Pro Tyr			
245	250	255	
Pro Leu Pro Lys Ile Asp Leu Ile Ala Ile Ala Asp Phe Ala Ala Gly			
260	265	270	
Ala Met Glu Asn Trp Gly Leu Val Thr Tyr Arg Glu Thr Ala Leu Leu			
275	280	285	
Ile Asp Pro Lys Asn Ser Cys Ser Ser Ser Arg Gln Trp Val Ala Leu			
290	295	300	
Val Val Gly His Glu Leu Ala His Gln Trp Phe Gly Asn Leu Val Thr			
305	310	315	320
Met Glu Trp Trp Thr His Leu Trp Leu Asn Glu Gly Phe Ala Ser Trp			
325	330	335	
Ile Glu Tyr Leu Cys Val Asp His Cys Phe Pro Glu Tyr Asp Ile Trp			
340	345	350	
Thr Gln Phe Val Ser Ala Asp Tyr Thr Arg Ala Gln Glu Leu Asp Ala			
355	360	365	
Leu Asp Asn Ser His Pro Ile Glu Val Ser Val Gly His Pro Ser Glu			
370	375	380	
Val Asp Glu Ile Phe Asp Ala Ile Ser Tyr Ser Lys Gly Ala Ser Val			
385	390	395	400
Ile Arg Met Leu His Asp Tyr Ile Gly Asp Lys Asp Phe Lys Lys Gly			
405	410	415	

Met Asn Met Tyr Leu Thr Lys Phe Gln Gln Lys Asn Ala Ala Thr Glu  
 420 425 430  
 Asp Leu Trp Glu Ser Leu Glu Asn Ala Ser Gly Lys Pro Ile Ala Ala  
 435 440 445  
 Val Met Asn Thr Trp Thr Lys Gln Met Gly Phe Pro Leu Ile Tyr Val  
 450 455 460  
 Glu Ala Glu Gln Val Glu Asp Asp Arg Leu Leu Arg Leu Ser Gln Lys  
 465 470 475 480  
 Lys Phe Cys Ala Gly Gly Ser Tyr Val Gly Glu Asp Cys Pro Gln Trp  
 485 490 495  
 Met Val Pro Ile Thr Ile Ser Thr Ser Glu Asp Pro Asn Gln Ala Lys  
 500 505 510  
 Leu Lys Ile Leu Met Asp Lys Pro Glu Met Asn Val Val Leu Lys Asn  
 515 520 525  
 Val Lys Pro Asp Gln Trp Val Lys Leu Asn Leu Gly Thr Val Gly Phe  
 530 535 540  
 Tyr Arg Thr Gln Tyr Ser Ser Ala Met Leu Glu Ser Leu Leu Pro Gly  
 545 550 555 560  
 Ile Arg Asp Leu Ser Leu Pro Pro Val Asp Arg Leu Gly Leu Gln Asn  
 565 570 575  
 Asp Leu Phe Ser Leu Ala Arg Ala Gly Ile Ile Ser Thr Val Glu Val  
 580 585 590  
 Leu Lys Val Met Glu Ala Phe Val Asn Glu Pro Asn Tyr Thr Val Trp  
 595 600 605  
 Ser Asp Leu Ser Cys Asn Leu Gly Ile Leu Ser Thr Leu Leu Ser His  
 610 615 620

Thr Asp Phe Tyr Glu Glu Ile Gln Glu Phe Val Lys Asp Val Phe Ser  
 625                      630                      635                      640  
 Pro Ile Gly Glu Arg Leu Gly Trp Asp Pro Lys Pro Gly Glu Gly His  
                          645                      650                      655  
 Leu Asp Ala Leu Leu Arg Gly Leu Val Leu Gly Lys Leu Gly Lys Ala  
                          660                      665                      670  
 Gly His Lys Ala Thr Leu Glu Glu Ala Arg Arg Arg Phe Lys Asp His  
                          675                      680                      685  
 Val Glu Gly Lys Gln Ile Leu Ser Ala Asp Leu Arg Ser Pro Val Tyr  
                          690                      695                      700  
 Leu Thr Val Leu Lys His Gly Asp Gly Thr Thr Leu Asp Ile Met Leu  
 705                      710                      715                      720  
 Lys Leu His Lys Gln Ala Asp Met Gln Glu Glu Lys Asn Arg Ile Glu  
                          725                      730                      735  
 Arg Val Leu Gly Ala Thr Leu Leu Pro Asp Leu Ile Gln Lys Val Leu  
                          740                      745                      750  
 Thr Phe Ala Leu Ser Glu Glu Val Arg Pro Gln Asp Thr Val Ser Val  
                          755                      760                      765  
 Ile Gly Gly Val Ala Gly Gly Ser Lys His Gly Arg Lys Ala Ala Trp  
                          770                      775                      780  
 Lys Phe Ile Lys Asp Asn Trp Glu Glu Leu Tyr Asn Arg Tyr Gln Gly  
 785                      790                      795                      800  
 Gly Phe Leu Ile Ser Arg Leu Ile Lys Leu Ser Val Glu Gly Phe Ala  
                          805                      810                      815  
 Val Asp Lys Met Ala Gly Glu Val Lys Ala Phe Phe Glu Ser His Pro  
                          820                      825                      830  
 Ala Pro Ser Ala Glu Arg Thr Ile Gln Gln Cys Cys Glu Asn Ile Leu

835                      840                      845  
 Leu Asn Ala Ala Trp Leu Lys Arg Asp Ala Glu Ser Ile His Gln Tyr

850                      855                      860  
 Leu Leu Gln Arg Lys Ala Ser Pro Pro Thr Val

865                      870                      875

<210> 11

<211> 2007

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (1124).. (1330)

<400> 11

tctaaaagcc cccttatacc ccactttgtg cagcaaagat ccccgtagcag gtcacagcct 60  
 gatttgtggc caggctggac aaattcciga ggcacaactt ggcttcagtt cagatttcaa 120  
 gctgtgttgg tgttgggacc agcagaaggc aaacgtccag ccaacacaca ggactgtaag 180  
 aggactctga gctacgtgcc ctgigaagac cccagggctt tgatcatagga ggtagttcag 240  
 ctccccaaa gtcagagggtg atttgatttg gggaagactg aatattcaca cctaagtcgt 300  
 gagcatatcc tgagttttac ttcttatgg ctggccctcc aagtctcttc tctcatacac 360  
 acacacaccc ttgtccaga atcaccagac acctccaagg ctccagctat gggaacagct 420  
 gcatlggggc tgcctttctg tttggcttag gaacttctgt gcttcttgtg gctccactcg 480  
 cgaggcagct cggagggtgtg gactccgatt gggctgcagg cagctctggg acggcacagg 540  
 gcgggcgctc tgatcagctc gtgtaaaaca caccgtcttc ttggcctcct ggcagttctt 600  
 tctgcgaata gtcctctccc tggccagttg aatgggggaa gctgctggca caggaaggag 660  
 aggcgatccc ggctgaggct taggaaattg ctggagccgg ctccaagcag ataattcact 720  
 ggggaggttt tcagagtcaa acatcattct gcctgiktig ggggccaggt gtgtcacaca 780



agcatctcaa agtcaaaagc catctggggc tgcctgttct ctttctcagg ctctggggaa 840  
 aggaatctcc ctctcctctc acttgattcc aagtggtgtt gaattgtctg gagcactggg 900  
 acttttttct tcttttccct gatggaccaa cagtgc aaat gcaatctcgc catttaactt 960  
 tcaggctgat ttcccttccct gatcagacat ctttgigccc ctttaggaa ggaaaagaat 1020  
 acacctacga tglgccaggc acttggttag gcgcttttat atagatcctc gttaggatga 1080  
 gactaaggga tgaggacatc tctttataaa aggcccctaa gta atg gat aaa cag 1135

Met Asp Lys Gln

1

aaa cac tta gag gtg aga agg tct gtc ttc aag atc caa ggt aag att 1183  
 Lys His Leu Glu Val Arg Arg Ser Val Phe Lys Ile Gln Gly Lys Ile  
 5 10 15 20  
 gcc ttc agt ctg atg ttt gtt ctg aag gac tta tcc cct aca ata ttc 1231  
 Ala Phe Ser Leu Met Phe Val Leu Lys Asp Leu Ser Pro Thr Ile Phe  
 25 30 35  
 tcc cac tcc ata ctt ctg ctt cta ccc cac cat gtg ctg ccg tgc act 1279  
 Ser His Ser Ile Leu Leu Leu Leu Pro His His Val Leu Pro Cys Thr  
 40 45 50  
 cct cag atg gtc aga ggg gta acc caa gtc ctt aga gaa ttt ggg gac 1327  
 Pro Gln Met Val Arg Gly Val Thr Gln Val Leu Arg Glu Phe Gly Asp  
 55 60 65

caa tagaatatgt gatgtgtgaa ttttctttaa aaaacttaag gactctttgc 1380

Gln

taccttctgc ttgttgagtt gttttggcat tcatattaaa agccagcatc tcactattta 1440  
 ttgacagggtt gggctgtgtg tgtgcgcatg tgtgtatata tttccaggcg tgcctgtgtc 1500  
 ctgtagcttt ttaaaaggaa acccagtcac cccactatga atctggcatc ttcttatgct 1560  
 tctagtgttt tggccataca tcaaccaagg ggtttaattt atccaatgct tgacgacatg 1620

ttcaggaggg gctggatcaa attttgagag ggttatggga aaggagaggg gagaagaaat 1680  
 tgacatttat tttattatit attttaaag tttacalcit ctttatgttg tatcaagcct 1740  
 gaatagaaac tgatagcatt aaaatattcc gtccctctct ctctctctgc ttcctttttt 1800  
 ttttttttta aatttaggat aacacatttt tgtttctaaa gtgatttgig atttgtgctg 1860  
 tataaactgt ataaaagggt ctgtttttta aggtaggattt tcatcctctt ggggacagig 1920  
 gtcgccaaga catctacatt gtaagagaac acagtggag atcctgtcct gattctcaaa 1980  
 aattattttc tctgtatgat taaaagt 2007

<210> 12

<211> 69

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

Met Asp Lys Gln Lys His Leu Glu Val Arg Arg Ser Val Phe Lys Ile

1

5

10

15

Gln Gly Lys Ile Ala Phe Ser Leu Met Phe Val Leu Lys Asp Leu Ser

20

25

30

Pro Thr Ile Phe Ser His Ser Ile Leu Leu Leu Leu Pro His His Val

35

40

45

Leu Pro Cys Thr Pro Gln Met Val Arg Gly Val Thr Gln Val Leu Arg

50

55

60

Glu Phe Gly Asp Gln

65

<210> 13

<211> 1953

<212> DNA

<213> Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (135).. (1850)

&lt;400&gt; 13

acgcctgccca ggagcaagcc gaagagccag ccggccggcg cactccgact ccgagcagtc 60

tctgtccttc gacccgagcc ccgcgccctt tccgggaccc ctgccccgcg ggcagcgctg 120

ccaacctgcc ggcc atg gag acc ccg tcc cag cgg cgc gcc acc cgc agc 170

Met Glu Thr Pro Ser Gln Arg Arg Ala Thr Arg Ser

1

5

10

ggg gcg cag gcc agc tcc act ccg ctg tgc ccc acc cgc atc acc cgg 218

Gly Ala Gln Ala Ser Ser Thr Pro Leu Ser Pro Thr Arg Ile Thr Arg

15

20

25

ctg cag gag aag gag gac ctg cag gag ctc aat gat cgc ttg gcg gtc 266

Leu Gln Glu Lys Glu Asp Leu Gln Glu Leu Asn Asp Arg Leu Ala Val

30

35

40

tac atc gac cgt gtg cgc tgc ctg gaa acg gag aac gca ggg ctg cgc 314

Tyr Ile Asp Arg Val Arg Ser Leu Glu Thr Glu Asn Ala Gly Leu Arg

45

50

55

60

ctt cgc atc acc gag tct gaa gag gtg gtc agc cgc gag gtg tcc ggc 362

Leu Arg Ile Thr Glu Ser Glu Glu Val Val Ser Arg Glu Val Ser Gly

65

70

75

atc aag gcc gcc tac gag gcc gag ctc ggg gat gcc cgc aag acc ctt 410

Ile Lys Ala Ala Tyr Glu Ala Glu Leu Gly Asp Ala Arg Lys Thr Leu

80

85

90

gac tca gta gcc aag gag cgc gcc cgc ctg cag ctg gag ctg agc aaa 458

Asp Ser Val Ala Lys Glu Arg Ala Arg Leu Gln Leu Glu Leu Ser Lys

95	100	105	
gtg cgt gag gag ttt aag gag ctg aaa gcg cgc aat acc aag aag gag	506		
Val Arg Glu Glu Phe Lys Glu Leu Lys Ala Arg Asn Thr Lys Lys Glu			
110	115	120	
ggt gac ctg ata gct gct cag gct cgg ctg aag gac ctg gag gct ctg	554		
Gly Asp Leu Ile Ala Ala Gln Ala Arg Leu Lys Asp Leu Glu Ala Leu			
125	130	135	140
ctg aac tcc aag gag gcc gca ctg agc act gct ctc agt gag aag cgc	602		
Leu Asn Ser Lys Glu Ala Ala Leu Ser Thr Ala Leu Ser Glu Lys Arg			
145	150	155	
acg ctg gag ggc gag ctg cat gat ctg cgg ggc cag gtg gcc aag ctt	650		
Thr Leu Glu Gly Glu Leu His Asp Leu Arg Gly Gln Val Ala Lys Leu			
160	165	170	
gag gca gcc cta ggt gag gcc aag aag caa ctt cag gat gag atg ctg	698		
Glu Ala Ala Leu Gly Glu Ala Lys Lys Gln Leu Gln Asp Glu Met Leu			
175	180	185	
cgg cgg gtg gat gct gag aac agg ctg cag acc atg aag gag gaa ctg	746		
Arg Arg Val Asp Ala Glu Asn Arg Leu Gln Thr Met Lys Glu Glu Leu			
190	195	200	
gac ttc cag aag aac atc tac agt gag gag ctg cgt gag acc aag cgc	794		
Asp Phe Gln Lys Asn Ile Tyr Ser Glu Glu Leu Arg Glu Thr Lys Arg			
205	210	215	220
cgt cat gag acc cga ctg gtg gag att gac aat ggg aag cag cgt gag	842		
Arg His Glu Thr Arg Leu Val Glu Ile Asp Asn Gly Lys Gln Arg Glu			
225	230	235	
ttt gag agc cgg ctg gcg gat gcg ctg cag gaa ctg cgg gcc cag cat	890		
Phe Glu Ser Arg Leu Ala Asp Ala Leu Gln Glu Leu Arg Ala Gln His			

240	245	250	
gag gac cag gtg gag cag tat aag aag gag ctg gag aag act tat tct			938
Glu Asp Gln Val Glu Gln Tyr Lys Lys Glu Leu Glu Lys Thr Tyr Ser			
255	260	265	
gcc aag ctg gac aat gcc agg cag tct gct gag agg aac agc aac ctg			986
Ala Lys Leu Asp Asn Ala Arg Gln Ser Ala Glu Arg Asn Ser Asn Leu			
270	275	280	
gtg ggg gct gcc cac gag gag ctg cag cag tcg cgc atc cgc atc gac			1034
Val Gly Ala Ala His Glu Glu Leu Gln Gln Ser Arg Ile Arg Ile Asp			
285	290	295	300
agc ctc tct gcc cag ctc agc cag ctc cag aag cag ctg gca gcc aag			1082
Ser Leu Ser Ala Gln Leu Ser Gln Leu Gln Lys Gln Leu Ala Ala Lys			
305	310	315	
gag gcg aag ctt cga gac ctg gag gac tca ctg gcc cgt gag cgg gac			1130
Glu Ala Lys Leu Arg Asp Leu Glu Asp Ser Leu Ala Arg Glu Arg Asp			
320	325	330	
acc agc cgg cgg ctg ctg gcg gaa aag gag cgg gag atg gcc gag atg			1178
Thr Ser Arg Arg Leu Leu Ala Glu Lys Glu Arg Glu Met Ala Glu Met			
335	340	345	
cgg gca agg atg cag cag cag ctg gac gag tac cag gag ctt ctg gac			1226
Arg Ala Arg Met Gln Gln Gln Leu Asp Glu Tyr Gln Glu Leu Leu Asp			
350	355	360	
atc aag ctg gcc ctg gac atg gag atc cac gcc tac cgc aag ctc ttg			1274
Ile Lys Leu Ala Leu Asp Met Glu Ile His Ala Tyr Arg Lys Leu Leu			
365	370	375	380
gag ggc gag gag gag agg cta cgc ctg tcc ccc agc cct acc tcg cag			1322

Glu Gly Glu Glu Glu Arg Leu Arg Leu Ser Pro Ser Pro Thr Ser Gln  
 385 390 395  
 cgc agc cgt ggc cgt gct tcc tct cac tca tcc cag aca cag ggt ggg 1370  
 Arg Ser Arg Gly Arg Ala Ser Ser His Ser Ser Gln Thr Gln Gly Gly  
 400 405 410  
 ggc agc gtc acc aaa aag cgc aaa ctg gag tcc act gag agc cgc agc 1418  
 Gly Ser Val Thr Lys Lys Arg Lys Leu Glu Ser Thr Glu Ser Arg Ser  
 415 420 425  
 agc ttc tca cag cac gca cgc act agc ggg cgc gtg gcc gtg gag gag 1466  
 Ser Phe Ser Gln His Ala Arg Thr Ser Gly Arg Val Ala Val Glu Glu  
 430 435 440  
 gtg gat gag gag ggc aag ttt gtc cgg ctg cgc aac aag tcc aat gag 1514  
 Val Asp Glu Glu Gly Lys Phe Val Arg Leu Arg Asn Lys Ser Asn Glu  
 445 450 455 460  
 gac cag tcc atg ggc aat tgg cag atc aag cgc cag aat gga gat gat 1562  
 Asp Gln Ser Met Gly Asn Trp Gln Ile Lys Arg Gln Asn Gly Asp Asp  
 465 470 475  
 ccc ttg ctg act tac cgg ttc cca cca aag ttc acc ctg aag gct ggg 1610  
 Pro Leu Leu Thr Tyr Arg Phe Pro Pro Lys Phe Thr Leu Lys Ala Gly  
 480 485 490  
 cag gtg gtg acg atc tgg gct gca gga gct ggg gcc acc cac agc ccc 1658  
 Gln Val Val Thr Ile Trp Ala Ala Gly Ala Gly Ala Thr His Ser Pro  
 495 500 505  
 cct acc gac ctg gtg tgg aag gca cag aac acc tgg ggc tgc ggg aac 1706  
 Pro Thr Asp Leu Val Trp Lys Ala Gln Asn Thr Trp Gly Cys Gly Asn  
 510 515 520  
 agc ctg cgt acg gct ctc atc aac tcc act ggg gaa gaa gtg gcc atg 1754

Ser Leu Arg Thr Ala Leu Ile Asn Ser Thr Gly Glu Glu Val Ala Met  
 525                      530                      535                      540  
 cgc aag ctg gtg cgc tca gtg act glg gtt gag gac gac gag gat gag 1802  
 Arg Lys Leu Val Arg Ser Val Thr Val Val Glu Asp Asp Glu Asp Glu  
                          545                      550                      555  
 gat gga gat gac ctg ctc cat cac cac cac gtg agt ggt agc cgc cgc 1850  
 Asp Gly Asp Asp Leu Leu His His His His Val Ser Gly Ser Arg Arg  
                          560                      565                      570  
 tgaggccgag cctgcactgg ggccaccagc caggcctggg ggcagcctct ccccagcctc 1910  
 cccgtgccaa aaatcttttc attaaagaat gttttggaac ttt 1953

<210> 14

<211> 572

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

Met Glu Thr Pro Ser Gln Arg Arg Ala Thr Arg Ser Gly Ala Gln Ala  
 1                      5                      10                      15  
 Ser Ser Thr Pro Leu Ser Pro Thr Arg Ile Thr Arg Leu Gln Glu Lys  
                          20                      25                      30  
 Glu Asp Leu Gln Glu Leu Asn Asp Arg Leu Ala Val Tyr Ile Asp Arg  
                          35                      40                      45  
 Val Arg Ser Leu Glu Thr Glu Asn Ala Gly Leu Arg Leu Arg Ile Thr  
                          50                      55                      60  
 Glu Ser Glu Glu Val Val Ser Arg Glu Val Ser Gly Ile Lys Ala Ala  
 65                      70                      75                      80  
 Tyr Glu Ala Glu Leu Gly Asp Ala Arg Lys Thr Leu Asp Ser Val Ala

85	90	95	
Lys Glu Arg Ala Arg Leu Gln Leu Glu Leu Ser Lys Val Arg Glu Glu			
100	105	110	
Phe Lys Glu Leu Lys Ala Arg Asn Thr Lys Lys Glu Gly Asp Leu Ile			
115	120	125	
Ala Ala Gln Ala Arg Leu Lys Asp Leu Glu Ala Leu Leu Asn Ser Lys			
130	135	140	
Glu Ala Ala Leu Ser Thr Ala Leu Ser Glu Lys Arg Thr Leu Glu Gly			
145	150	155	160
Glu Leu His Asp Leu Arg Gly Gln Val Ala Lys Leu Glu Ala Ala Leu			
165	170	175	
Gly Glu Ala Lys Lys Gln Leu Gln Asp Glu Met Leu Arg Arg Val Asp			
180	185	190	
Ala Glu Asn Arg Leu Gln Thr Met Lys Glu Glu Leu Asp Phe Gln Lys			
195	200	205	
Asn Ile Tyr Ser Glu Glu Leu Arg Glu Thr Lys Arg Arg His Glu Thr			
210	215	220	
Arg Leu Val Glu Ile Asp Asn Gly Lys Gln Arg Glu Phe Glu Ser Arg			
225	230	235	240
Leu Ala Asp Ala Leu Gln Glu Leu Arg Ala Gln His Glu Asp Gln Val			
245	250	255	
Glu Gln Tyr Lys Lys Glu Leu Glu Lys Thr Tyr Ser Ala Lys Leu Asp			
260	265	270	
Asn Ala Arg Gln Ser Ala Glu Arg Asn Ser Asn Leu Val Gly Ala Ala			
275	280	285	
His Glu Glu Leu Gln Gln Ser Arg Ile Arg Ile Asp Ser Leu Ser Ala			



290	295	300	
Gln Leu Ser Gln Leu Gln Lys Gln Leu Ala Ala Lys Glu Ala Lys Leu			
305	310	315	320
Arg Asp Leu Glu Asp Ser Leu Ala Arg Glu Arg Asp Thr Ser Arg Arg			
325	330	335	
Leu Leu Ala Glu Lys Glu Arg Glu Met Ala Glu Met Arg Ala Arg Met			
340	345	350	
Gln Gln Gln Leu Asp Glu Tyr Gln Glu Leu Leu Asp Ile Lys Leu Ala			
355	360	365	
Leu Asp Met Glu Ile His Ala Tyr Arg Lys Leu Leu Glu Gly Glu Glu			
370	375	380	
Glu Arg Leu Arg Leu Ser Pro Ser Pro Thr Ser Gln Arg Ser Arg Gly			
385	390	395	400
Arg Ala Ser Ser His Ser Ser Gln Thr Gln Gly Gly Gly Ser Val Thr			
405	410	415	
Lys Lys Arg Lys Leu Glu Ser Thr Glu Ser Arg Ser Ser Phe Ser Gln			
420	425	430	
His Ala Arg Thr Ser Gly Arg Val Ala Val Glu Glu Val Asp Glu Glu			
435	440	445	
Gly Lys Phe Val Arg Leu Arg Asn Lys Ser Asn Glu Asp Gln Ser Met			
450	455	460	
Gly Asn Trp Gln Ile Lys Arg Gln Asn Gly Asp Asp Pro Leu Leu Thr			
465	470	475	480
Tyr Arg Phe Pro Pro Lys Phe Thr Leu Lys Ala Gly Gln Val Val Thr			
485	490	495	
Ile Trp Ala Ala Gly Ala Gly Ala Thr His Ser Pro Pro Thr Asp Leu			
500	505	510	

Val Trp Lys Ala Gln Asn Thr Trp Gly Cys Gly Asn Ser Leu Arg Thr

515

520

525

Ala Leu Ile Asn Ser Thr Gly Glu Glu Val Ala Met Arg Lys Leu Val

530

535

540

Arg Ser Val Thr Val Val Glu Asp Asp Glu Asp Glu Asp Gly Asp Asp

545

550

555

560

Leu Leu His His His His Val Ser Gly Ser Arg Arg

565

570

<210> 15

<211> 2865

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (240).. (1475)

<400> 15

cacaccgcca gtcgtgctgc tgagtcggag ccagaggccg cggggacacc gggccatgca 60

cgcccccaac tgaagctgca tctcaaagcc gaagattcca gcagcccagg ggatttcaaa 120

gagctcagac tcagaggaac atctgcggag agacccccga agccctctcc agggcagtcc 180

tcattccagac gctccgttag tgcagacagg agcgcgcagt ggccccggct cgccgcgcc 239

atg gag cgg atc ccc agc gcg caa cca ccc ccc gcc tgc ctg ccc aaa 287

Met Glu Arg Ile Pro Ser Ala Gln Pro Pro Pro Ala Cys Leu Pro Lys

1

5

10

15

gca ccg gga ctg gag cac cga gac cta cca ggg atg tac cct gcc cac 335

Ala Pro Gly Leu Glu His Arg Asp Leu Pro Gly Met Tyr Pro Ala His

20

25

30

atg tac caa gtg tac aag tca aga cgg gga ata aag cgg agc gag gac 383  
 Met Tyr Gln Val Tyr Lys Ser Arg Arg Gly Ile Lys Arg Ser Glu Asp  
 35 40 45  
 agc aag gag acc tac aaa ttg ccg cac cgg ctc ttc gag aaa aag aga 431  
 Ser Lys Glu Thr Tyr Lys Leu Pro His Arg Leu Phe Glu Lys Lys Arg  
 50 55 60  
 cgt gac cgg att aac gag tgc atc gcc cag ctg aag gat ctc cta ccc 479  
 Arg Asp Arg Ile Asn Glu Cys Ile Ala Gln Leu Lys Asp Leu Leu Pro  
 65 70 75 80  
 gaa cat ctc aaa ctt aca act ttg ggt cac ttg gaa aaa gca gtg gtt 527  
 Glu His Leu Lys Leu Thr Thr Leu Gly His Leu Glu Lys Ala Val Val  
 85 90 95  
 ctt gaa ctt acc ttg aag cat gtg aaa gca cta aca aac cta att gat 575  
 Leu Glu Leu Thr Leu Lys His Val Lys Ala Leu Thr Asn Leu Ile Asp  
 100 105 110  
 cag cag cag cag aaa atc att gcc ctg cag agt ggt tta caa gct ggt 623  
 Gln Gln Gln Gln Lys Ile Ile Ala Leu Gln Ser Gly Leu Gln Ala Gly  
 115 120 125  
 gag ctg tca ggg aga aat gtc gaa aca ggt caa gag atg ttc tgc tca 671  
 Glu Leu Ser Gly Arg Asn Val Glu Thr Gly Gln Glu Met Phe Cys Ser  
 130 135 140  
 ggt ttc cag aca tgt gcc cgg gag gtg ctt cag tat ctg gcc aag cac 719  
 Gly Phe Gln Thr Cys Ala Arg Glu Val Leu Gln Tyr Leu Ala Lys His  
 145 150 155 160  
 gag aac act cgg gac ctg aag tct tcg cag ctt gtc acc cac ctc cac 767  
 Glu Asn Thr Arg Asp Leu Lys Ser Ser Gln Leu Val Thr His Leu His

165	170	175	
cgg gtg gtc tgc gag ctg ctg cag ggt ggt acc tcc agg aag cca tca	815		
Arg Val Val Ser Glu Leu Leu Gln Gly Gly Thr Ser Arg Lys Pro Ser			
180	185	190	
gac cca gct ccc aaa gtg atg gac ttc aag gaa aaa ccc agc tct ccg	863		
Asp Pro Ala Pro Lys Val Met Asp Phe Lys Glu Lys Pro Ser Ser Pro			
195	200	205	
gcc aaa ggt tgc gaa ggt cct ggg aaa aac tgc gtg cca gtc atc cag	911		
Ala Lys Gly Ser Glu Gly Pro Gly Lys Asn Cys Val Pro Val Ile Gln			
210	215	220	
cgg act ttc gct cac tgc agt ggg gag cag agc ggc agc gac acg gac	959		
Arg Thr Phe Ala His Ser Ser Gly Glu Gln Ser Gly Ser Asp Thr Asp			
225	230	235	240
aca gac agt ggc tat gga gga gat tgc gag aag ggc gac ttg cgc agt	1007		
Thr Asp Ser Gly Tyr Gly Gly Asp Ser Glu Lys Gly Asp Leu Arg Ser			
245	250	255	
gag cag ccg tgc ttc aaa agt gac cac gga cgc agg ttc acg atg gga	1055		
Glu Gln Pro Cys Phe Lys Ser Asp His Gly Arg Arg Phe Thr Met Gly			
260	265	270	
gaa agg atc ggc gca att aag caa gag tcc gaa gaa ccc ccc aca aaa	1103		
Glu Arg Ile Gly Ala Ile Lys Gln Glu Ser Glu Glu Pro Pro Thr Lys			
275	280	285	
aag aac cgg atg cag ctt tgc gat gat gaa ggc cat ttc act agc agt	1151		
Lys Asn Arg Met Gln Leu Ser Asp Asp Glu Gly His Phe Thr Ser Ser			
290	295	300	
gac ctg atc agc tcc ccg ttc ctg ggc cca cac cca cac cag cct cct	1199		
Asp Leu Ile Ser Ser Pro Phe Leu Gly Pro His Pro His Gln Pro Pro			

305                      310                      315                      320  
 ttc tgc ctg ccc ttc tac ctg atc cca cct tca gcg act gcc tac ctg 1247  
 Phe Cys Leu Pro Phe Tyr Leu Ile Pro Pro Ser Ala Thr Ala Tyr Leu  
                     325                      330                      335  
 ccc atg ctg gag aag tgc tgg tat ccc acc tca gtg cca gtg cta tac 1295  
 Pro Met Leu Glu Lys Cys Trp Tyr Pro Thr Ser Val Pro Val Leu Tyr  
                     340                      345                      350  
 cca ggc ctc aac gcc tct gcc gca gcc ctc tct agc ttc atg aac cca 1343  
 Pro Gly Leu Asn Ala Ser Ala Ala Ala Leu Ser Ser Phe Met Asn Pro  
                     355                      360                      365  
 gac aag atc tgc gct ccc ttg ctc atg ccc cag aga ctc cct tct ccc 1391  
 Asp Lys Ile Ser Ala Pro Leu Leu Met Pro Gln Arg Leu Pro Ser Pro  
                     370                      375                      380  
 ttg cca gct cat ccg tcc gtc gac tct tct gtc ttg ctc caa gct ctg 1439  
 Leu Pro Ala His Pro Ser Val Asp Ser Ser Val Leu Leu Gln Ala Leu  
 385                      390                      395                      400  
 aag cca atc ccc cct tta aac tta gaa acc aaa gac taaactctct 1485  
 Lys Pro Ile Pro Pro Leu Asn Leu Glu Thr Lys Asp  
                     405                      410  
 aggggatacct gctgcttngc tticctncct cgctacttcc taaaaagcaa ccnnaaagnt 1545  
 ttngtgaatg ctgnnagant gttgcatgt gtatactgag ataacttgag gcatggagag 1605  
 caganncagg gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtaigtgcgt gtgcgtgcac 1665  
 atgtgtgcct gcgtgttgg ataggacttt anngctcctt nnggcatagg gaagtcacga 1725  
 aggatgtctn gacatcagga gactnggggg ggatlttagc agacgtctgg gcttinncccc 1785  
 acccagagaa tagccccenn cnanacanat cagctggatt taaaaagct tcaaagcttt 1845  
 ggctgtgag tcactcttca gtttgggagc tgggtctgtg gcittgatca gaaggtactt 1905

tcaaaagagg gctttccagg gctcagctcc caaccagctg ttaggacccc acccttttgc 1965  
 ctttatitgtc gacgtgacac accagacgtc ggggagagag agcagtcaga ccgagctttt 2025  
 ctgctaacat ggggagggta gcagacactg gcatagcacg gtagtggttt gggggaggg 2085  
 ttccgcaggi ctgtcccca cccctgcctc ggaagaataa agagaatgta gttccctact 2145  
 caggctttcg tagtgattag cttactaagg aactgaaaat gggccccctg tacaagctga 2205  
 gctgccccgg agggagggag gagttccctg ggcttctggc acctgtttct aggcctaacc 2265  
 attagtlactt actgtgcagg gaaccaaacc aaggctcag aaatgcggac ancccagacg 2325  
 agcaccccaa agtcacaaa gctgagtaaa aagctgcccc ctccaacag aactagactc 2385  
 agttttcaat tccatcctaa aactcctttt aaccaagctt agcttctcaa agggctaacc 2445  
 aagcccttga accgccagat cctttctgta ggctaattcc tcttggccaa cggcataatg 2505  
 agtgtcetta ttgctaaaaa ggattccgnc tcttcaaag aagttttatt ttgtgtccag 2565  
 agtacttggt ttcccgatgt gtccagccag ctccgcagca gcttttcaa atgcactatg 2625  
 cctgattgct gatcgtgttt taactttttc ttttctgtt tttattttgg tattaagtcg 2685  
 ctggctttat ttglaaagct gttataaata tataattat naantatatt aaaaaggaaa 2745  
 ntgttncaga tgtttatttg tataattact tgatticacan agngagaaaa antgantgta 2805  
 ttccgtnttt ngaagagaag annaattttt ttttctcta gggagaggta cagngttntt 2865

<210> 16

<211> 412

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 16

Met Glu Arg Ile Pro Ser Ala Gln Pro Pro Pro Ala Cys Leu Pro Lys

1 5 10 15

Ala Pro Gly Leu Glu His Arg Asp Leu Pro Gly Met Tyr Pro Ala His

20 25 30

Met Tyr Gln Val Tyr Lys Ser Arg Arg Gly Ile Lys Arg Ser Glu Asp

35	40	45	
Ser Lys Glu Thr Tyr Lys Leu Pro His Arg Leu Phe Glu Lys Lys Arg			
50	55	60	
Arg Asp Arg Ile Asn Glu Cys Ile Ala Gln Leu Lys Asp Leu Leu Pro			
65	70	75	80
Glu His Leu Lys Leu Thr Thr Leu Gly His Leu Glu Lys Ala Val Val			
85	90	95	
Leu Glu Leu Thr Leu Lys His Val Lys Ala Leu Thr Asn Leu Ile Asp			
100	105	110	
Gln Gln Gln Gln Lys Ile Ile Ala Leu Gln Ser Gly Leu Gln Ala Gly			
115	120	125	
Glu Leu Ser Gly Arg Asn Val Glu Thr Gly Gln Glu Met Phe Cys Ser			
130	135	140	
Gly Phe Gln Thr Cys Ala Arg Glu Val Leu Gln Tyr Leu Ala Lys His			
145	150	155	160
Glu Asn Thr Arg Asp Leu Lys Ser Ser Gln Leu Val Thr His Leu His			
165	170	175	
Arg Val Val Ser Glu Leu Leu Gln Gly Gly Thr Ser Arg Lys Pro Ser			
180	185	190	
Asp Pro Ala Pro Lys Val Met Asp Phe Lys Glu Lys Pro Ser Ser Pro			
195	200	205	
Ala Lys Gly Ser Glu Gly Pro Gly Lys Asn Cys Val Pro Val Ile Gln			
210	215	220	
Arg Thr Phe Ala His Ser Ser Gly Glu Gln Ser Gly Ser Asp Thr Asp			
225	230	235	240
Thr Asp Ser Gly Tyr Gly Gly Asp Ser Glu Lys Gly Asp Leu Arg Ser			
245	250	255	

Glu Gln Pro Cys Phe Lys Ser Asp His Gly Arg Arg Phe Thr Met Gly

260

265

270

Glu Arg Ile Gly Ala Ile Lys Gln Glu Ser Glu Glu Pro Pro Thr Lys

275

280

285

Lys Asn Arg Met Gln Leu Ser Asp Asp Glu Gly His Phe Thr Ser Ser

290

295

300

Asp Leu Ile Ser Ser Pro Phe Leu Gly Pro His Pro His Gln Pro Pro

305

310

315

320

Phe Cys Leu Pro Phe Tyr Leu Ile Pro Pro Ser Ala Thr Ala Tyr Leu

325

330

335

Pro Met Leu Glu Lys Cys Trp Tyr Pro Thr Ser Val Pro Val Leu Tyr

340

345

350

Pro Gly Leu Asn Ala Ser Ala Ala Ala Leu Ser Ser Phe Met Asn Pro

355

360

365

Asp Lys Ile Ser Ala Pro Leu Leu Met Pro Gln Arg Leu Pro Ser Pro

370

375

380

Leu Pro Ala His Pro Ser Val Asp Ser Ser Val Leu Leu Gln Ala Leu

385

390

395

400

Lys Pro Ile Pro Pro Leu Asn Leu Glu Thr Lys Asp

405

410

<210> 17

<211> 3817

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS



&lt;222&gt; (164).. (2665)

&lt;400&gt; 17

tgaattcgig agagacttga gggaggcgct ggcactigaca agcggctctg cccgggacct 60  
 tctcgctttc atctagcgct gcactcaatg gaggggcggg caccgcagig cttaatgctg 120  
 tcttaactag ttaggaaaa cggctcaacc caccgtgcc gaa atg aag tat aag 175

Met Lys Tyr Lys

1

aat ctt atg gca agg gcc tta tat gac aat gtc cca gag tgt gcc gag 223

Asn Leu Met Ala Arg Ala Leu Tyr Asp Asn Val Pro Glu Cys Ala Glu

5 10 15 20

gaa ctg gcc ttt cgc aag gga gac atc ctg acc gtc ata gag cag aac 271

Glu Leu Ala Phe Arg Lys Gly Asp Ile Leu Thr Val Ile Glu Gln Asn

25 30 35

aca ggg gga ctg gaa gga tgg tgg ctg tgc tgc tta cac ggt cgg caa 319

Thr Gly Gly Leu Glu Gly Trp Trp Leu Cys Ser Leu His Gly Arg Gln

40 45 50

ggc att gtc cca ggc aac cgg gtg aag ctt ctg att ggt ccc atg cag 367

Gly Ile Val Pro Gly Asn Arg Val Lys Leu Leu Ile Gly Pro Met Gln

55 60 65

gag act gcc tcc agt cac gag cag cct gcc tct gga ctg atg cag cag 415

Glu Thr Ala Ser Ser His Glu Gln Pro Ala Ser Gly Leu Met Gln Gln

70 75 80

acc ttt ggc caa cag aag ctc tat caa gtg cca aac cca cag gct gct 463

Thr Phe Gly Gln Gln Lys Leu Tyr Gln Val Pro Asn Pro Gln Ala Ala

85 90 95 100

ccc cga gac acc atc tac caa gtg cca cct tcc tac caa aat cag gga 511

Pro Arg Asp Thr Ile Tyr Gln Val Pro Pro Ser Tyr Gln Asn Gln Gly  
105 110 115  
att tac caa gtc ccc act ggc cac ggc acc caa gaa caa gag gta tat 559  
Ile Tyr Gln Val Pro Thr Gly His Gly Thr Gln Glu Gln Glu Val Tyr  
120 125 130  
cag gtg cca cca tca gtg cag aga agc att ggg gga acc agt ggg ccc 607  
Gln Val Pro Pro Ser Val Gln Arg Ser Ile Gly Gly Thr Ser Gly Pro  
135 140 145  
cac gtg ggt aaa aag gtg ata acc ccc gtg agg aca ggc cat ggc tac 655  
His Val Gly Lys Lys Val Ile Thr Pro Val Arg Thr Gly His Gly Tyr  
150 155 160  
gta tac gag tac cca tcc aga tac caa aag gat gtc tat gat atc cct 703  
Val Tyr Glu Tyr Pro Ser Arg Tyr Gln Lys Asp Val Tyr Asp Ile Pro  
165 170 175 180  
cct tct cat acc act caa ggg gta tac gac atc cct ccc tca tca gca 751  
Pro Ser His Thr Thr Gln Gly Val Tyr Asp Ile Pro Pro Ser Ser Ala  
185 190 195  
aaa ggc cct gtg ttt tca gtt cca gtg gga gag ata aaa cct caa ggg 799  
Lys Gly Pro Val Phe Ser Val Pro Val Gly Glu Ile Lys Pro Gln Gly  
200 205 210  
gtg tat gac atc ccg cct aca aaa ggg gta tat gcc att ccg ccc tct 847  
Val Tyr Asp Ile Pro Pro Thr Lys Gly Val Tyr Ala Ile Pro Pro Ser  
215 220 225  
gct tgc cgg gat gaa gca ggg ctt agg gaa aaa gac tat gac ttc ccc 895  
Ala Cys Arg Asp Glu Ala Gly Leu Arg Glu Lys Asp Tyr Asp Phe Pro  
230 235 240  
cct ccc atg aga caa gct gga agg ccg gac ctc aga ccg gag ggg gtt 943

Pro Pro Met Arg Gln Ala Gly Arg Pro Asp Leu Arg Pro Glu Gly Val  
 245                      250                      255                      260  
 tat gac att cct cca acc tgc acc aag cca gca ggg aag gac ctt cat 991  
 Tyr Asp Ile Pro Pro Thr Cys Thr Lys Pro Ala Gly Lys Asp Leu His  
                          265                      270                      275  
 gta aaa tac aac tgt gac att cca gga gct gca gaa ccg gtg gct cga 1039  
 Val Lys Tyr Asn Cys Asp Ile Pro Gly Ala Ala Glu Pro Val Ala Arg  
                          280                      285                      290  
 agg cac cag agc ctg tcc ccg aat cac cca ccc ccg caa ctc gga cag 1087  
 Arg His Gln Ser Leu Ser Pro Asn His Pro Pro Pro Gln Leu Gly Gln  
                          295                      300                      305  
 tca gtg ggc tct cag aac gac gca tat gat gtc ccc cga ggc gtt cag 1135  
 Ser Val Gly Ser Gln Asn Asp Ala Tyr Asp Val Pro Arg Gly Val Gln  
                          310                      315                      320  
 ttt ctt gag cca cca gca gaa acc agt gag aaa gca aac ccc cag gaa 1183  
 Phe Leu Glu Pro Pro Ala Glu Thr Ser Glu Lys Ala Asn Pro Gln Glu  
 325                      330                      335                      340  
 agg gat ggt gtt tat gat gtc cct ctg cat aac ccg cca gat gct aaa 1231  
 Arg Asp Gly Val Tyr Asp Val Pro Leu His Asn Pro Pro Asp Ala Lys  
                          345                      350                      355  
 ggc tct cgg gac ttg gtg gat ggg atc aac cga ttg tct ttc tcc agt 1279  
 Gly Ser Arg Asp Leu Val Asp Gly Ile Asn Arg Leu Ser Phe Ser Ser  
                          360                      365                      370  
 aca ggc agc acc cgg agt aac atg tcc acg tct tcc acc tcc tcc aag 1327  
 Thr Gly Ser Thr Arg Ser Asn Met Ser Thr Ser Ser Thr Ser Ser Lys  
                          375                      380                      385

gag tcc tca ctg tca gcc tcc cca gct cag gac aaa agg ctc ttc ctg 1375  
 Glu Ser Ser Leu Ser Ala Ser Pro Ala Gln Asp Lys Arg Leu Phe Leu  
 390 395 400  
 gat cca gac aca gct att gag aga ctt cag cgg ctc cag cag gcc ctt 1423  
 Asp Pro Asp Thr Ala Ile Glu Arg Leu Gln Arg Leu Gln Gln Ala Leu  
 405 410 415 420  
 gag atg ggt gtc tcc agc cta atg gca ctg gtc act acc gac tgg cgg 1471  
 Glu Met Gly Val Ser Ser Leu Met Ala Leu Val Thr Thr Asp Trp Arg  
 425 430 435  
 tgt tac gga tat atg gaa aga cac atc aat gaa ata cgc aca gca gtg 1519  
 Cys Tyr Gly Tyr Met Glu Arg His Ile Asn Glu Ile Arg Thr Ala Val  
 440 445 450  
 gac aag gtg gag ctg ttc ctg aag gag tac ctc cac ttt gtc aag gga 1567  
 Asp Lys Val Glu Leu Phe Leu Lys Glu Tyr Leu His Phe Val Lys Gly  
 455 460 465  
 gct gtt gca aat gct gcc tgc ctc ccg gaa ctc atc ctc cac aac aag 1615  
 Ala Val Ala Asn Ala Ala Cys Leu Pro Glu Leu Ile Leu His Asn Lys  
 470 475 480  
 atg aag cgg gag ctg caa cga gtc gaa gac tcc cac cag atc ctg agt 1663  
 Met Lys Arg Glu Leu Gln Arg Val Glu Asp Ser His Gln Ile Leu Ser  
 485 490 495 500  
 caa acc agc cat gac tta aat gag tgc agc tgg tcc ctg aat atc ttg 1711  
 Gln Thr Ser His Asp Leu Asn Glu Cys Ser Trp Ser Leu Asn Ile Leu  
 505 510 515  
 gcc atc aac aag ccc cag aac aag tgt gac gat ctg gac cgg ttt gtg 1759  
 Ala Ile Asn Lys Pro Gln Asn Lys Cys Asp Asp Leu Asp Arg Phe Val  
 520 525 530

atg gtg gca aag acg gtg ccc gat gac gcc aag cag ctc acc aca acc 1807  
 Met Val Ala Lys Thr Val Pro Asp Asp Ala Lys Gln Leu Thr Thr Thr  
 535 540 545  
 atc aac acc aac gca gag gcc ctc ttc aga ccc gcc cct gcc agc ttg 1855  
 Ile Asn Thr Asn Ala Glu Ala Leu Phe Arg Pro Gly Pro Gly Ser Leu  
 550 555 560  
 cat ctg aag aat ggg ccg gag agc atc atg aac tca acg gag tac cca 1903  
 His Leu Lys Asn Gly Pro Glu Ser Ile Met Asn Ser Thr Glu Tyr Pro  
 565 570 575 580  
 cac ggt gcc tcc cag gga cag ctg ctg cat cct ggt gac cac aag gcc 1951  
 His Gly Gly Ser Gln Gly Gln Leu Leu His Pro Gly Asp His Lys Ala  
 585 590 595  
 cag gcc cac aac aag gca ctg ccc cca gcc ctg agc aag gag cag gcc 1999  
 Gln Ala His Asn Lys Ala Leu Pro Pro Gly Leu Ser Lys Glu Gln Ala  
 600 605 610  
 cct gac tgt agc agc agt gat ggt tct gag agg agc tgg atg gat gac 2047  
 Pro Asp Cys Ser Ser Ser Asp Gly Ser Glu Arg Ser Trp Met Asp Asp  
 615 620 625  
 tac gat tac gtc cac cta cag ggt aag gag gag ttt gag agg caa cag 2095  
 Tyr Asp Tyr Val His Leu Gln Gly Lys Glu Glu Phe Glu Arg Gln Gln  
 630 635 640  
 aaa gag cta ttg gaa aaa gag aat atc atg aaa cag aac aag atg cag 2143  
 Lys Glu Leu Leu Glu Lys Glu Asn Ile Met Lys Gln Asn Lys Met Gln  
 645 650 655 660  
 ctg gaa cat cat cag ctg agc cag ttc cag ctg ttg gaa caa gag att 2191  
 Leu Glu His His Gln Leu Ser Gln Phe Gln Leu Leu Glu Gln Glu Ile

665	670	675	
aca aag ccc gtg gag aat gac atc tcg aag tgg aag ccc tct cag agc			2239
Thr Lys Pro Val Glu Asn Asp Ile Ser Lys Trp Lys Pro Ser Gln Ser			
680	685	690	
cta ccc acc aca aac agt ggc gtg agt gct cag gat cgg cag ttg ctg			2287
Leu Pro Thr Thr Asn Ser Gly Val Ser Ala Gln Asp Arg Gln Leu Leu			
695	700	705	
tgc ttc tac tat gac caa tgt gag acc cat ttc att tcc ctt ctc aac			2335
Cys Phe Tyr Tyr Asp Gln Cys Glu Thr His Phe Ile Ser Leu Leu Asn			
710	715	720	
gcc att gac gca ctc ttc agt tgt gtc agc tca gcc cag ccc ccg cga			2383
Ala Ile Asp Ala Leu Phe Ser Cys Val Ser Ser Ala Gln Pro Pro Arg			
725	730	735	740
atc ttc gtg gca cac agc aag ttt gtc atc ctc agt gca cac aaa ctg			2431
Ile Phe Val Ala His Ser Lys Phe Val Ile Leu Ser Ala His Lys Leu			
745	750	755	
gtg ttc att gga gac acg ctg aca cgg cag gtg act gcc cag gac att			2479
Val Phe Ile Gly Asp Thr Leu Thr Arg Gln Val Thr Ala Gln Asp Ile			
760	765	770	
cgc aac aaa gtc atg aac tcc agc aac cag ctc tgc gag cag ctc aag			2527
Arg Asn Lys Val Met Asn Ser Ser Asn Gln Leu Cys Glu Gln Leu Lys			
775	780	785	
act ata gtc atg gca acc aag atg gcc gcc ctc cat tac ccc agc acc			2575
Thr Ile Val Met Ala Thr Lys Met Ala Ala Leu His Tyr Pro Ser Thr			
790	795	800	
acg gcc ctg cag gaa atg gtg cac caa gtg aca gac ctt tct aga aat			2623
Thr Ala Leu Gln Glu Met Val His Gln Val Thr Asp Leu Ser Arg Asn			

805	810	815	820	
gcc cag ctg ttc aag cgc tct ttg ctg gag atg gca acg ttc				2665
Ala Gln Leu Phe Lys Arg Ser Leu Leu Glu Met Ala Thr Phe				
825	830			
tgagaagaaa aaaaagagga aggggactgc gttaacggtt actaaggaaa actggaaata				2725
ctgtctgggt tttgtaaatg ttatctatit ttgtagataa ttttatataa aaatgaaata				2785
ttttaacatt ttatgggtca gacaactttc agaaattcag ggagctggag agggaaatct				2845
tttttcccc cctgagtgtt cttatgtata cacagaagta tctgagacat aaactglaca				2905
gaaaacttgt ccacgtcctt ttgtatgccc atgtattcat gttttgttt gtagatgttt				2965
gtctgatgca ttctattaaa aaaaaacca tgaattacga agcaccttag taagcacctt				3025
ctaagtctgc attttttttg ttgttgttaa aaacatccag ctgggtataa tattgttctc				3085
cacgtccttg tgatgattct gagcctggca ctgggaatct gggaagcata gtttatttgc				3145
aagltttcac ctccaaatc atgaggcata gcatgactta ttcttgtttt gaaaactctt				3205
ttcaaaactg accatcttaa acacatgatg gccaaagtgc acaaagccct ctgctggaga				3265
catttacgaa tatatatgtg gatccaagtc tcatagttta ggctgtggag ggaagagaga				3325
ccagagagtt tagaggccag gaccacagtt aggattgggt tgtttcaata ctgagagaca				3385
gtlacaataa aaggagagca attgcctccc tggggctgtt caatcttctg catttgtgag				3445
tggttcagtc atgaggtttt ccaaaagatg ttttagagt tgtaaaaacc atatttgcag				3505
caaagattta caaaggcgta tcagactatg attgttcacc aaaatagggg aatggtttga				3565
tccgccagtt gcaagtagag gcctttctga ctcttaatat tcactttggt gctacttacc				3625
ccattacctg aggaactggc caggtccttg atcatggaac tatagagcta ccagacatat				3685
cctgctctct aagggaattt attgctatct tgcaccttct ttaaaactca aaaaacatat				3745
gcagacctga cactcaagag tggctagcta cacagagtc atctaatttt tgcaacttcc				3805
ccccccgaat tc				3817

&lt;210&gt; 18

&lt;211&gt; 834

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 18

Met Lys Tyr Lys Asn Leu Met Ala Arg Ala Leu Tyr Asp Asn Val Pro

1 5 10 15

Glu Cys Ala Glu Glu Leu Ala Phe Arg Lys Gly Asp Ile Leu Thr Val

20 25 30

Ile Glu Gln Asn Thr Gly Gly Leu Glu Gly Trp Trp Leu Cys Ser Leu

35 40 45

His Gly Arg Gln Gly Ile Val Pro Gly Asn Arg Val Lys Leu Leu Ile

50 55 60

Gly Pro Met Gln Glu Thr Ala Ser Ser His Glu Gln Pro Ala Ser Gly

65 70 75 80

Leu Met Gln Gln Thr Phe Gly Gln Gln Lys Leu Tyr Gln Val Pro Asn

85 90 95

Pro Gln Ala Ala Pro Arg Asp Thr Ile Tyr Gln Val Pro Pro Ser Tyr

100 105 110

Gln Asn Gln Gly Ile Tyr Gln Val Pro Thr Gly His Gly Thr Gln Glu

115 120 125

Gln Glu Val Tyr Gln Val Pro Pro Ser Val Gln Arg Ser Ile Gly Gly

130 135 140

Thr Ser Gly Pro His Val Gly Lys Lys Val Ile Thr Pro Val Arg Thr

145 150 155 160

Gly His Gly Tyr Val Tyr Glu Tyr Pro Ser Arg Tyr Gln Lys Asp Val

165 170 175

Tyr Asp Ile Pro Pro Ser His Thr Thr Gln Gly Val Tyr Asp Ile Pro



180	185	190	
Pro Ser Ser Ala Lys Gly Pro Val Phe Ser Val Pro Val Gly Glu Ile			
195	200	205	
Lys Pro Gln Gly Val Tyr Asp Ile Pro Pro Thr Lys Gly Val Tyr Ala			
210	215	220	
Ile Pro Pro Ser Ala Cys Arg Asp Glu Ala Gly Leu Arg Glu Lys Asp			
225	230	235	240
Tyr Asp Phe Pro Pro Pro Met Arg Gln Ala Gly Arg Pro Asp Leu Arg			
245	250	255	
Pro Glu Gly Val Tyr Asp Ile Pro Pro Thr Cys Thr Lys Pro Ala Gly			
260	265	270	
Lys Asp Leu His Val Lys Tyr Asn Cys Asp Ile Pro Gly Ala Ala Glu			
275	280	285	
Pro Val Ala Arg Arg His Gln Ser Leu Ser Pro Asn His Pro Pro Pro			
290	295	300	
Gln Leu Gly Gln Ser Val Gly Ser Gln Asn Asp Ala Tyr Asp Val Pro			
305	310	315	320
Arg Gly Val Gln Phe Leu Glu Pro Pro Ala Glu Thr Ser Glu Lys Ala			
325	330	335	
Asn Pro Gln Glu Arg Asp Gly Val Tyr Asp Val Pro Leu His Asn Pro			
340	345	350	
Pro Asp Ala Lys Gly Ser Arg Asp Leu Val Asp Gly Ile Asn Arg Leu			
355	360	365	
Ser Phe Ser Ser Thr Gly Ser Thr Arg Ser Asn Met Ser Thr Ser Ser			
370	375	380	
Thr Ser Ser Lys Glu Ser Ser Leu Ser Ala Ser Pro Ala Gln Asp Lys			
385	390	395	400

Arg Leu Phe Leu Asp Pro Asp Thr Ala Ile Glu Arg Leu Gln Arg Leu  
 405 410 415  
 Gln Gln Ala Leu Glu Met Gly Val Ser Ser Leu Met Ala Leu Val Thr  
 420 425 430  
 Thr Asp Trp Arg Cys Tyr Gly Tyr Met Glu Arg His Ile Asn Glu Ile  
 435 440 445  
 Arg Thr Ala Val Asp Lys Val Glu Leu Phe Leu Lys Glu Tyr Leu His  
 450 455 460  
 Phe Val Lys Gly Ala Val Ala Asn Ala Ala Cys Leu Pro Glu Leu Ile  
 465 470 475 480  
 Leu His Asn Lys Met Lys Arg Glu Leu Gln Arg Val Glu Asp Ser His  
 485 490 495  
 Gln Ile Leu Ser Gln Thr Ser His Asp Leu Asn Glu Cys Ser Trp Ser  
 500 505 510  
 Leu Asn Ile Leu Ala Ile Asn Lys Pro Gln Asn Lys Cys Asp Asp Leu  
 515 520 525  
 Asp Arg Phe Val Met Val Ala Lys Thr Val Pro Asp Asp Ala Lys Gln  
 530 535 540  
 Leu Thr Thr Thr Ile Asn Thr Asn Ala Glu Ala Leu Phe Arg Pro Gly  
 545 550 555 560  
 Pro Gly Ser Leu His Leu Lys Asn Gly Pro Glu Ser Ile Met Asn Ser  
 565 570 575  
 Thr Glu Tyr Pro His Gly Gly Ser Gln Gly Gln Leu Leu His Pro Gly  
 580 585 590  
 Asp His Lys Ala Gln Ala His Asn Lys Ala Leu Pro Pro Gly Leu Ser  
 595 600 605

Lys Glu Gln Ala Pro Asp Cys Ser Ser Ser Asp Gly Ser Glu Arg Ser  
 610 615 620  
 Trp Met Asp Asp Tyr Asp Tyr Val His Leu Gln Gly Lys Glu Glu Phe  
 625 630 635 640  
 Glu Arg Gln Gln Lys Glu Leu Leu Glu Lys Glu Asn Ile Met Lys Gln  
 645 650 655  
 Asn Lys Met Gln Leu Glu His His Gln Leu Ser Gln Phe Gln Leu Leu  
 660 665 670  
 Glu Gln Glu Ile Thr Lys Pro Val Glu Asn Asp Ile Ser Lys Trp Lys  
 675 680 685  
 Pro Ser Gln Ser Leu Pro Thr Thr Asn Ser Gly Val Ser Ala Gln Asp  
 690 695 700  
 Arg Gln Leu Leu Cys Phe Tyr Tyr Asp Gln Cys Glu Thr His Phe Ile  
 705 710 715 720  
 Ser Leu Leu Asn Ala Ile Asp Ala Leu Phe Ser Cys Val Ser Ser Ala  
 725 730 735  
 Gln Pro Pro Arg Ile Phe Val Ala His Ser Lys Phe Val Ile Leu Ser  
 740 745 750  
 Ala His Lys Leu Val Phe Ile Gly Asp Thr Leu Thr Arg Gln Val Thr  
 755 760 765  
 Ala Gln Asp Ile Arg Asn Lys Val Met Asn Ser Ser Asn Gln Leu Cys  
 770 775 780  
 Glu Gln Leu Lys Thr Ile Val Met Ala Thr Lys Met Ala Ala Leu His  
 785 790 795 800  
 Tyr Pro Ser Thr Thr Ala Leu Gln Glu Met Val His Gln Val Thr Asp  
 805 810 815  
 Leu Ser Arg Asn Ala Gln Leu Phe Lys Arg Ser Leu Leu Glu Met Ala

820

825

830

Thr Phe

&lt;210&gt; 19

&lt;211&gt; 567

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (36).. (506)

&lt;400&gt; 19

tgtagcgctt gcagggctgg gacctgacgg tgaag atg ctg gcg ggc aac gaa 53

Met Leu Ala Gly Asn Glu

1

5

ttc cag gtg tcc ctg agc agc tcc atg tgg gtg tca gag ctg aag gcg 101

Phe Gln Val Ser Leu Ser Ser Ser Met Ser Val Ser Glu Leu Lys Ala

10

15

20

cag atc acc cag aac att ggc gtg cac gcc ttc cag cag cgt ctg gct 149

Gln Ile Thr Gln Asn Ile Gly Val His Ala Phe Gln Gln Arg Leu Ala

25

30

35

gtc cac ccg agc ggt gtg gcg ctg cag gac agg gtc ccc ctt gcc agc 197

Val His Pro Ser Gly Val Ala Leu Gln Asp Arg Val Pro Leu Ala Ser

40

45

50

cag ggc ctg ggc cct ggc agc acg gtc ctg ctg gtg gtg gac aaa tgc 245

Gln Gly Leu Gly Pro Gly Ser Thr Val Leu Leu Val Val Asp Lys Cys

55

60

65

70

gac gaa cct ctg agc atc ctg gtg agg aat aac aag ggc cgc agc agc 293

Asp Glu Pro Leu Ser Ile Leu Val Arg Asn Asn Lys Gly Arg Ser Ser

75

80

85

acc tac gag gtg cgg ctg acg cag acc gtg gcc cac ctg aag cag caa 341

Thr Tyr Glu Val Arg Leu Thr Gln Thr Val Ala His Leu Lys Gln Gln

90

95

100

gtg agc ggg ctg gag ggt gtg cag gac gac ctg ttc tgg ctg acc ttc 389

Val Ser Gly Leu Glu Gly Val Gln Asp Asp Leu Phe Trp Leu Thr Phe

105

110

115

gag ggg aag ccc ctg gag gac cag ctc ccg ctg ggg gag tac ggc ctc 437

Glu Gly Lys Pro Leu Glu Asp Gln Leu Pro Leu Gly Glu Tyr Gly Leu

120

125

130

aag ccc ctg agc acc gtg ttc atg aat ctg cgc ctg cgg gga ggc ggc 485

Lys Pro Leu Ser Thr Val Phe Met Asn Leu Arg Leu Arg Gly Gly Gly

135

140

145

150

aca gag cct ggc ggg cgg agc taagggcctc caccagcattc cgagcaggat 536

Thr Glu Pro Gly Gly Arg Ser

155

caagggccgg aataaaggct gttgtaagag a

567

<210> 20

<211> 157

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 20

Met Leu Ala Gly Asn Glu Phe Gln Val Ser Leu Ser Ser Ser Met Ser

1

5

10

15

Val Ser Glu Leu Lys Ala Gln Ile Thr Gln Asn Ile Gly Val His Ala

20 25 30  
 Phe Gln Gln Arg Leu Ala Val His Pro Ser Gly Val Ala Leu Gln Asp  
 35 40 45  
 Arg Val Pro Leu Ala Ser Gln Gly Leu Gly Pro Gly Ser Thr Val Leu  
 50 55 60  
 Leu Val Val Asp Lys Cys Asp Glu Pro Leu Ser Ile Leu Val Arg Asn  
 65 70 75 80  
 Asn Lys Gly Arg Ser Ser Thr Tyr Glu Val Arg Leu Thr Gln Thr Val  
 85 90 95  
 Ala His Leu Lys Gln Gln Val Ser Gly Leu Glu Gly Val Gln Asp Asp  
 100 105 110  
 Leu Phe Trp Leu Thr Phe Glu Gly Lys Pro Leu Glu Asp Gln Leu Pro  
 115 120 125  
 Leu Gly Glu Tyr Gly Leu Lys Pro Leu Ser Thr Val Phe Met Asn Leu  
 130 135 140  
 Arg Leu Arg Gly Gly Gly Thr Glu Pro Gly Gly Arg Ser  
 145 150 155

&lt;210&gt; 21

&lt;211&gt; 5095

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (14).. (2593)

&lt;400&gt; 21

agaggctgcg agc atg ggg ccc tgg ggc tgg aaa ttg cgc tgg acc gtc 49

Met Gly Pro Trp Gly Trp Lys Leu Arg Trp Thr Val

1

5

10

gcc ttg ctc ctc gcc gcg gcg ggg act gca gtg ggc gac aga tgt gaa 97

Ala Leu Leu Leu Ala Ala Ala Gly Thr Ala Val Gly Asp Arg Cys Glu

15

20

25

aga aac gag ttc cag tgc caa gac ggg aaa tgc atc tcc tac aag tgg 145

Arg Asn Glu Phe Gln Cys Gln Asp Gly Lys Cys Ile Ser Tyr Lys Trp

30

35

40

gtc tgc gat ggc agc gct gag tgc cag gat ggc tct gat gag tcc cag 193

Val Cys Asp Gly Ser Ala Glu Cys Gln Asp Gly Ser Asp Glu Ser Gln

45

50

55

60

gag acg tgc ttg tct gtc acc tgc aaa tcc ggg gac ttc agc tgt ggg 241

Glu Thr Cys Leu Ser Val Thr Cys Lys Ser Gly Asp Phe Ser Cys Gly

65

70

75

ggc cgt gtc aac cgc tgc att cct cag ttc tgg agg tgc gat ggc caa 289

Gly Arg Val Asn Arg Cys Ile Pro Gln Phe Trp Arg Cys Asp Gly Gln

80

85

90

gtg gac tgc gac aac ggc tca gac gag caa ggc tgt ccc ccc aag acg 337

Val Asp Cys Asp Asn Gly Ser Asp Glu Gln Gly Cys Pro Pro Lys Thr

95

100

105

tgc tcc cag gac gag ttt cgc tgc cac gat ggg aag tgc atc tct cgg 385

Cys Ser Gln Asp Glu Phe Arg Cys His Asp Gly Lys Cys Ile Ser Arg

110

115

120

cag ttc gtc tgt gac tca gac cgg gac tgc ttg gac ggc tca gac gag 433

Gln Phe Val Cys Asp Ser Asp Arg Asp Cys Leu Asp Gly Ser Asp Glu

125

130

135

140

gcc tcc tgc ccg gtg ctc acc tgt ggt ccc gcc agc ttc cag tgc aac 481  
 Ala Ser Cys Pro Val Leu Thr Cys Gly Pro Ala Ser Phe Gln Cys Asn  
 145 150 155  
 agc tcc acc tgc atc ccc cag ctg tgg gcc tgc gac aac gac ccc gac 529  
 Ser Ser Thr Cys Ile Pro Gln Leu Trp Ala Cys Asp Asn Asp Pro Asp  
 160 165 170  
 tgc gaa gat ggc tgc gat gag tgg ccg cag cgc tgt agg ggt ctt tac 577  
 Cys Glu Asp Gly Ser Asp Glu Trp Pro Gln Arg Cys Arg Gly Leu Tyr  
 175 180 185  
 gtg ttc caa ggg gac agt agc ccc tgc tgc gcc ttc gag ttc cac tgc 625  
 Val Phe Gln Gly Asp Ser Ser Pro Cys Ser Ala Phe Glu Phe His Cys  
 190 195 200  
 cta agt ggc gag tgc atc cac tcc agc tgg cgc tgt gat ggt ggc ccc 673  
 Leu Ser Gly Glu Cys Ile His Ser Ser Trp Arg Cys Asp Gly Gly Pro  
 205 210 215 220  
 gac tgc aag gac aaa tct gac gag gaa aac tgc gct gtg gcc acc tgt 721  
 Asp Cys Lys Asp Lys Ser Asp Glu Glu Asn Cys Ala Val Ala Thr Cys  
 225 230 235  
 cgc cct gac gaa ttc cag tgc tct gat gga aac tgc atc cat ggc agc 769  
 Arg Pro Asp Glu Phe Gln Cys Ser Asp Gly Asn Cys Ile His Gly Ser  
 240 245 250  
 cgg cag tgt gac cgg gaa tat gac tgc aag gac atg agc gat gaa gtt 817  
 Arg Gln Cys Asp Arg Glu Tyr Asp Cys Lys Asp Met Ser Asp Glu Val  
 255 260 265  
 ggc tgc gtt aat gtg aca ctc tgc gag gga ccc aac aag ttc aag tgt 865  
 Gly Cys Val Asn Val Thr Leu Cys Glu Gly Pro Asn Lys Phe Lys Cys  
 270 275 280



cac agc ggc gaa tgc atc acc ctg gac aaa gtc tgc aac atg gct aga 913  
 His Ser Gly Glu Cys Ile Thr Leu Asp Lys Val Cys Asn Met Ala Arg  
 285 290 295 300  
 gac tgc cgg gac tgg tca gat gaa ccc atc aaa gag tgc ggg acc aac 961  
 Asp Cys Arg Asp Trp Ser Asp Glu Pro Ile Lys Glu Cys Gly Thr Asn  
 305 310 315  
 gaa tgc ttg gac aac aac ggc ggc tgt tcc cac gtc tgc aat gac ctt 1009  
 Glu Cys Leu Asp Asn Asn Gly Gly Cys Ser His Val Cys Asn Asp Leu  
 320 325 330  
 aag atc ggc tac gag tgc ctg tgc ccc gac ggc ttc cag ctg gtg gcc 1057  
 Lys Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln Leu Val Ala  
 335 340 345  
 cag cga aga tgc gaa gat atc gat gag tgt cag gat ccc gac acc tgc 1105  
 Gln Arg Arg Cys Glu Asp Ile Asp Glu Cys Gln Asp Pro Asp Thr Cys  
 350 355 360  
 agc cag ctc tgc gtg aac ctg gag ggt ggc tac aag tgc cag tgt gag 1153  
 Ser Gln Leu Cys Val Asn Leu Glu Gly Gly Tyr Lys Cys Gln Cys Glu  
 365 370 375 380  
 gaa ggc ttc cag ctg gac ccc cac acg aag gcc tgc aag gct gtg ggc 1201  
 Glu Gly Phe Gln Leu Asp Pro His Thr Lys Ala Cys Lys Ala Val Gly  
 385 390 395  
 tcc atc gcc tac ctc ttc ttc acc aac cgg cac gag gtc agg aag atg 1249  
 Ser Ile Ala Tyr Leu Phe Phe Thr Asn Arg His Glu Val Arg Lys Met  
 400 405 410  
 acg ctg gac cgg agc gag tac acc agc ctc atc ccc aac ctg agg aac 1297  
 Thr Leu Asp Arg Ser Glu Tyr Thr Ser Leu Ile Pro Asn Leu Arg Asn

415	420	425	
gtg gtc gct ctg gac acg gag gtg gcc agc aat aga atc tac tgg tct	1345		
Val Val Ala Leu Asp Thr Glu Val Ala Ser Asn Arg Ile Tyr Trp Ser			
430	435	440	
gac ctg tcc cag aga atg atc tgc agc acc cag ctt gac aga gcc cac	1393		
Asp Leu Ser Gln Arg Met Ile Cys Ser Thr Gln Leu Asp Arg Ala His			
445	450	455	460
ggc gtc tct tcc tat gac acc gtc atc agc agg gac atc cag gcc ccc	1441		
Gly Val Ser Ser Tyr Asp Thr Val Ile Ser Arg Asp Ile Gln Ala Pro			
465	470	475	
gac ggg ctg gct gtg gac tgg atc cac agc aac atc tac tgg acc gac	1489		
Asp Gly Leu Ala Val Asp Trp Ile His Ser Asn Ile Tyr Trp Thr Asp			
480	485	490	
tct gtc ctg ggc act gtc tct gtt gcg gat acc aag ggc gtg aag agg	1537		
Ser Val Leu Gly Thr Val Ser Val Ala Asp Thr Lys Gly Val Lys Arg			
495	500	505	
aaa acg tta ttc agg gag aac ggc tcc aag cca agg gcc atc gtg gtg	1585		
Lys Thr Leu Phe Arg Glu Asn Gly Ser Lys Pro Arg Ala Ile Val Val			
510	515	520	
gat cct gtt cat ggc ttc atg tac tgg act gac tgg gga act ccc gcc	1633		
Asp Pro Val His Gly Phe Met Tyr Trp Thr Asp Trp Gly Thr Pro Ala			
525	530	535	540
aag atc aag aaa ggg ggc ctg aat ggt gtg gac atc tac tcg ctg gtg	1681		
Lys Ile Lys Lys Gly Gly Leu Asn Gly Val Asp Ile Tyr Ser Leu Val			
545	550	555	
act gaa aac att cag tgg ccc aat ggc atc acc cta gat ctc ctc agt	1729		
Thr Glu Asn Ile Gln Trp Pro Asn Gly Ile Thr Leu Asp Leu Leu Ser			

560	565	570	
ggc cgc ctc tac tgg gtt gac tcc aaa ctt cac tcc atc tca agc atc			1777
Gly Arg Leu Tyr Trp Val Asp Ser Lys Leu His Ser Ile Ser Ser Ile			
575	580	585	
gat gtc aat ggg ggc aac cgg aag acc atc ttg gag gat gaa aag agg			1825
Asp Val Asn Gly Gly Asn Arg Lys Thr Ile Leu Glu Asp Glu Lys Arg			
590	595	600	
ctg gcc cac ccc ttc tcc ttg gcc gtc ttt gag gac aaa gta ttt tgg			1873
Leu Ala His Pro Phe Ser Leu Ala Val Phe Glu Asp Lys Val Phe Trp			
605	610	615	620
aca gat atc atc aac gaa gcc att ttc agt gcc aac cgc ctc aca ggt			1921
Thr Asp Ile Ile Asn Glu Ala Ile Phe Ser Ala Asn Arg Leu Thr Gly			
625	630	635	
tcc gat gtc aac ttg ttg gct gaa aac cta ctg tcc cca gag gat atg			1969
Ser Asp Val Asn Leu Leu Ala Glu Asn Leu Leu Ser Pro Glu Asp Met			
640	645	650	
gtc ctc ttc cac aac ctc acc cag cca aga gga gtg aac tgg tgt gag			2017
Val Leu Phe His Asn Leu Thr Gln Pro Arg Gly Val Asn Trp Cys Glu			
655	660	665	
agg acc acc ctg agc aat ggc ggc tgc cag tat ctg tgc ctc cct gcc			2065
Arg Thr Thr Leu Ser Asn Gly Gly Cys Gln Tyr Leu Cys Leu Pro Ala			
670	675	680	
ccg cag atc aac ccc cac tcg ccc aag ttt acc tgc gcc tgc ccg gac			2113
Pro Gln Ile Asn Pro His Ser Pro Lys Phe Thr Cys Ala Cys Pro Asp			
685	690	695	700
ggc atg ctg ctg gcc agg gac atg agg agc tgc ctc aca gag gct gag			2161

Gly Met Leu Leu Ala Arg Asp Met Arg Ser Cys Leu Thr Glu Ala Glu

705

710

715

gct gca gtg gcc acc cag gag aca tcc acc gtc agg cta aag gtc agc 2209

Ala Ala Val Ala Thr Gln Glu Thr Ser Thr Val Arg Leu Lys Val Ser

720

725

730

tcc aca gcc gta agg aca cag cac aca acc acc cgg cct gtt ccc gac 2257

Ser Thr Ala Val Arg Thr Gln His Thr Thr Thr Arg Pro Val Pro Asp

735

740

745

acc tcc cgg ctg cct ggg gcc acc cct ggg ctc acc acg gtg gag ata 2305

Thr Ser Arg Leu Pro Gly Ala Thr Pro Gly Leu Thr Thr Val Glu Ile

750

755

760

gtg aca atg tct cac caa gct ctg ggc gac gtt gct ggc aga gga aat 2353

Val Thr Met Ser His Gln Ala Leu Gly Asp Val Ala Gly Arg Gly Asn

765

770

775

780

gag aag aag ccc agt agc gtg agg gct ctg tcc att gtc ctc ccc atc 2401

Glu Lys Lys Pro Ser Ser Val Arg Ala Leu Ser Ile Val Leu Pro Ile

785

790

795

gtg ctc ctc gtc ttc ctt tgc ctg ggg gtc ttc ctt cta tgg aag aac 2449

Val Leu Leu Val Phe Leu Cys Leu Gly Val Phe Leu Leu Trp Lys Asn

800

805

810

tgg cgg ctt aag aac atc aac agc atc aac ttt gac aac ccc gtc tat 2497

Trp Arg Leu Lys Asn Ile Asn Ser Ile Asn Phe Asp Asn Pro Val Tyr

815

820

825

cag aag acc aca gag gat gag gtc cac att tgc cac aac cag gac ggc 2545

Gln Lys Thr Thr Glu Asp Glu Val His Ile Cys His Asn Gln Asp Gly

830

835

840

tac agc tac ccc tcg aga cag atg gtc agt ctg gag gat gac gtg gcg 2593

Tyr Ser Tyr Pro Ser Arg Gln Met Val Ser Leu Glu Asp Asp Val Ala

845                      850                      855                      860

tgaacatctg cctggagtcg cgcccccgcc cagaacctt cctgagacct cgccggcctt 2653

gtttattca aagacagaga agaccaaagc attgcctgcc agagcttgt tttatatatt 2713

tattcatctg ggaggcagaa caggcttcgg acagtgccca tgcaatggct tgggttggga 2773

ttttggttc ttcttttct gtaaggata agagaaacag gcccgggcg accaggatga 2833

cacctccatt tctctccagg aagttttgag tttctctcca ccgtgacaca atcctcaaac 2893

atggaagatg aaagggcagg ggaatgcagg ccagagaag caagtggctt tcaacacaca 2953

acagcagatg gcaccaacgg gacccccgg ccctgcctca tccaccaatc tctaagccaa 3013

accctaaac tcaggagtcg acgtgtttac ctcttctatg caagccttg tagacagcca 3073

ggttagcctt tgcctgtca ccccgaaac atgaccacc cagtgtctt cgaggtaggt 3133

tgtaccttc ctaagccag gaaaggat catggcgctg gaaatgatc ggctgaatcc 3193

gtggtagcac cgagacaaa ctattcacc aaatgatgc acttccaga ggcagagcct 3253

gagtcaccgg tcaccttaa tattattaa gtgcctgaga caccggta ccttggccgt 3313

gaggacacgt ggctgcacc cagggtggc tgcaggaca ccagcctgtt gccatctc 3373

ccgacctta ccacttcca ttccgtgtt ctcttgac tttctcagtt cagagttgta 3433

cactgtgtac atttggcatt tgtgtatta tttgcactg tttctgtcg tgtgtttgg 3493

gatgggatcc caggccagg aaagcccggt tcaatgaat ccggggacag agaggggcag 3553

gttgaccggg acttcaaagc cgtatcgtg aatctcaga actgccatt tctctttat 3613

gtccgccac ctagtgttc cacttctatg caaatgcct caagccatc acttcccaa 3673

tcttctgtt gatgggtatg tgtttaaac atgcacgtg aggcggcg cagtggcctc 3733

acgcctgtaa tccagcact ttggaggcc gagcggtg gatcatgagg tcaggagatc 3793

gagaccatcc tggctaaca ggtaaaccc cgtctctact aaaaataca aaaattagcc 3853

gggcgggtg gtgggcacct gtagtcagg ctactcgga ggctgaggca ggagaatgt 3913

gtgaaccgg gaagcggagc ttgcagtag ccgagatgc gccactgcag tccgagctc 3973

ggcctggcg acagagcag actccgtctc aaaaaaaca aaacaaaaa aaacatgca 4033

tgggtgcatca gcagcccatg gccctctggcc aggcattggcg aggcctgaggt gggaggatgg 4093  
 tttagactca ggcaatttag gcctctctga gctatgatta tggcacttct tccagccctg 4153  
 ggcaacatag taagacccca tcctcttaaaa aatgaatttg gccagacaca ggtgcctcac 4213  
 gcctgtaatc ccagcacttt gggaggctga gctggatcac ttgagttcag gatttggaga 4273  
 ccaggccctga gcaacaaagc gagatcccat ctctacaaaa accaaaaagt taaaaatcag 4333  
 ctgggtatgg tggcacgtgc ctgtgatccc agctacttgg gaggctgagg caggaggatc 4393  
 gcctgagccc aggaggigga ggttgcagtg agccatgac gagccactgc actccagcct 4453  
 gggcaacaca tgaagacctt atttcagaaa tacaactata aaaaaataa ataaatcctc 4513  
 cagctctggat cgtttgacgg gacttcaggt tctttctgaa atcgccgtgt tactgttgca 4573  
 ctgatgtccg gagagacagt gacagccctc gtcagactcc cgcgtgaaga tgcacaagg 4633  
 gattggcaat tgtcccagg gacaaaacac tgtgtccccc ccagtgcagg gaaccgtgat 4693  
 aagcccttct ggtttcggag cactgaaatg cgtccctgta cagatagtgg ggattttttg 4753  
 ttatgtttgc actttgtata ttggttgaac ctgttatcac ttatatatat atatacacac 4813  
 atatatataa aatctattta tttttgcaaa ccttggttgc tgtatttgtt cagtgactat 4873  
 tctcggggcc ctgtgtaggg ggttattgcc tctgaaatgc ctcttcttta tgtacaaaga 4933  
 ttatttgcac gaactggact gtgtgcaacg ctttttggga gaatgatgtc cccgttgtat 4993  
 gtatgagtgg ctctcgggag atgggigtca ctttttaaac cactgtatag aaggtttttg 5053  
 tagcctgaat gcttactgt galcaattaa atttcttaaa tg 5095

&lt;210&gt; 22

&lt;211&gt; 860

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 22

Met Gly Pro Trp Gly Trp Lys Leu Arg Trp Thr Val Ala Leu Leu Leu

1

5

10

15

Ala Ala Ala Gly Thr Ala Val Gly Asp Arg Cys Glu Arg Asn Glu Phe

20	25	30	
Gln Cys Gln Asp Gly Lys Cys Ile Ser Tyr Lys Trp Val Cys Asp Gly			
35	40	45	
Ser Ala Glu Cys Gln Asp Gly Ser Asp Glu Ser Gln Glu Thr Cys Leu			
50	55	60	
Ser Val Thr Cys Lys Ser Gly Asp Phe Ser Cys Gly Gly Arg Val Asn			
65	70	75	80
Arg Cys Ile Pro Gln Phe Trp Arg Cys Asp Gly Gln Val Asp Cys Asp			
85	90	95	
Asn Gly Ser Asp Glu Gln Gly Cys Pro Pro Lys Thr Cys Ser Gln Asp			
100	105	110	
Glu Phe Arg Cys His Asp Gly Lys Cys Ile Ser Arg Gln Phe Val Cys			
115	120	125	
Asp Ser Asp Arg Asp Cys Leu Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro			
130	135	140	
Val Leu Thr Cys Gly Pro Ala Ser Phe Gln Cys Asn Ser Ser Thr Cys			
145	150	155	160
Ile Pro Gln Leu Trp Ala Cys Asp Asn Asp Pro Asp Cys Glu Asp Gly			
165	170	175	
Ser Asp Glu Trp Pro Gln Arg Cys Arg Gly Leu Tyr Val Phe Gln Gly			
180	185	190	
Asp Ser Ser Pro Cys Ser Ala Phe Glu Phe His Cys Leu Ser Gly Glu			
195	200	205	
Cys Ile His Ser Ser Trp Arg Cys Asp Gly Gly Pro Asp Cys Lys Asp			
210	215	220	
Lys Ser Asp Glu Glu Asn Cys Ala Val Ala Thr Cys Arg Pro Asp Glu			
225	230	235	240

Phe Gln Cys Ser Asp Gly Asn Cys Ile His Gly Ser Arg Gln Cys Asp  
 245 250 255  
 Arg Glu Tyr Asp Cys Lys Asp Met Ser Asp Glu Val Gly Cys Val Asn  
 260 265 270  
 Val Thr Leu Cys Glu Gly Pro Asn Lys Phe Lys Cys His Ser Gly Glu  
 275 280 285  
 Cys Ile Thr Leu Asp Lys Val Cys Asn Met Ala Arg Asp Cys Arg Asp  
 290 295 300  
 Trp Ser Asp Glu Pro Ile Lys Glu Cys Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp  
 305 310 315 320  
 Asn Asn Gly Gly Cys Ser His Val Cys Asn Asp Leu Lys Ile Gly Tyr  
 325 330 335  
 Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys  
 340 345 350  
 Glu Asp Ile Asp Glu Cys Gln Asp Pro Asp Thr Cys Ser Gln Leu Cys  
 355 360 365  
 Val Asn Leu Glu Gly Gly Tyr Lys Cys Gln Cys Glu Glu Gly Phe Gln  
 370 375 380  
 Leu Asp Pro His Thr Lys Ala Cys Lys Ala Val Gly Ser Ile Ala Tyr  
 385 390 395 400  
 Leu Phe Phe Thr Asn Arg His Glu Val Arg Lys Met Thr Leu Asp Arg  
 405 410 415  
 Ser Glu Tyr Thr Ser Leu Ile Pro Asn Leu Arg Asn Val Val Ala Leu  
 420 425 430  
 Asp Thr Glu Val Ala Ser Asn Arg Ile Tyr Trp Ser Asp Leu Ser Gln  
 435 440 445



Arg Met Ile Cys Ser Thr Gln Leu Asp Arg Ala His Gly Val Ser Ser

450

455

460

Tyr Asp Thr Val Ile Ser Arg Asp Ile Gln Ala Pro Asp Gly Leu Ala

465

470

475

480

Val Asp Trp Ile His Ser Asn Ile Tyr Trp Thr Asp Ser Val Leu Gly

485

490

495

Thr Val Ser Val Ala Asp Thr Lys Gly Val Lys Arg Lys Thr Leu Phe

500

505

510

Arg Glu Asn Gly Ser Lys Pro Arg Ala Ile Val Val Asp Pro Val His

515

520

525

Gly Phe Met Tyr Trp Thr Asp Trp Gly Thr Pro Ala Lys Ile Lys Lys

530

535

540

Gly Gly Leu Asn Gly Val Asp Ile Tyr Ser Leu Val Thr Glu Asn Ile

545

550

555

560

Gln Trp Pro Asn Gly Ile Thr Leu Asp Leu Leu Ser Gly Arg Leu Tyr

565

570

575

Trp Val Asp Ser Lys Leu His Ser Ile Ser Ser Ile Asp Val Asn Gly

580

585

590

Gly Asn Arg Lys Thr Ile Leu Glu Asp Glu Lys Arg Leu Ala His Pro

595

600

605

Phe Ser Leu Ala Val Phe Glu Asp Lys Val Phe Trp Thr Asp Ile Ile

610

615

620

Asn Glu Ala Ile Phe Ser Ala Asn Arg Leu Thr Gly Ser Asp Val Asn

625

630

635

640

Leu Leu Ala Glu Asn Leu Leu Ser Pro Glu Asp Met Val Leu Phe His

645

650

655

Asn Leu Thr Gln Pro Arg Gly Val Asn Trp Cys Glu Arg Thr Thr Leu

660	665	670	
Ser Asn Gly Gly Cys Gln Tyr Leu Cys Leu Pro Ala Pro Gln Ile Asn			
675	680	685	
Pro His Ser Pro Lys Phe Thr Cys Ala Cys Pro Asp Gly Met Leu Leu			
690	695	700	
Ala Arg Asp Met Arg Ser Cys Leu Thr Glu Ala Glu Ala Ala Val Ala			
705	710	715	720
Thr Gln Glu Thr Ser Thr Val Arg Leu Lys Val Ser Ser Thr Ala Val			
725	730	735	
Arg Thr Gln His Thr Thr Thr Arg Pro Val Pro Asp Thr Ser Arg Leu			
740	745	750	
Pro Gly Ala Thr Pro Gly Leu Thr Thr Val Glu Ile Val Thr Met Ser			
755	760	765	
His Gln Ala Leu Gly Asp Val Ala Gly Arg Gly Asn Glu Lys Lys Pro			
770	775	780	
Ser Ser Val Arg Ala Leu Ser Ile Val Leu Pro Ile Val Leu Leu Val			
785	790	795	800
Phe Leu Cys Leu Gly Val Phe Leu Leu Trp Lys Asn Trp Arg Leu Lys			
805	810	815	
Asn Ile Asn Ser Ile Asn Phe Asp Asn Pro Val Tyr Gln Lys Thr Thr			
820	825	830	
Glu Asp Glu Val His Ile Cys His Asn Gln Asp Gly Tyr Ser Tyr Pro			
835	840	845	
Ser Arg Gln Met Val Ser Leu Glu Asp Asp Val Ala			
850	855	860	

&lt;211&gt; 1660

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (50).. (529)

&lt;400&gt; 23

gcgcctcct cgcaggcaga aactccgctg agcagaactt gccgccaga atg ctc ctc 58

Met Leu Leu

1

ctg ttg ctg agt atc atc gtc ctc cac gtc gcg gtg ctg gtg ctg ctg 106

Leu Leu Leu Ser Ile Ile Val Leu His Val Ala Val Leu Val Leu Leu

5

10

15

ttc gtc tcc acg atc gtc agc caa tgg atc gtg ggc aat gga cac gca 154

Phe Val Ser Thr Ile Val Ser Gln Trp Ile Val Gly Asn Gly His Ala

20

25

30

35

act gat ctc tgg cag aac tgt agc acc tct tcc tca gga aat gtc cac 202

Thr Asp Leu Trp Gln Asn Cys Ser Thr Ser Ser Ser Gly Asn Val His

40

45

50

cac tgt ttc tca tca tca cca aac gaa tgg ctg cag tct gtc cag gcc 250

His Cys Phe Ser Ser Ser Pro Asn Glu Trp Leu Gln Ser Val Gln Ala

55

60

65

acc atg atc ctg tcg atc atc ttc agc att ctg tct ctg ttc ctg ttc 298

Thr Met Ile Leu Ser Ile Ile Phe Ser Ile Leu Ser Leu Phe Leu Phe

70

75

80

ttc tgc caa ctc ttc acc ctc acc aag ggg ggc agg ttt tac atc act 346

Phe Cys Gln Leu Phe Thr Leu Thr Lys Gly Gly Arg Phe Tyr Ile Thr

85

90

95

gga atc ttc caa att ctt gct ggt ctg lgc gtg atg agt gct gcg gcc 394

Gly Ile Phe Gln Ile Leu Ala Gly Leu Cys Val Met Ser Ala Ala Ala

100

105

110

115

atc tac acg gtg agg cac ccg gag tgg cat ctc acc tcg gat tac tcc 442

Ile Tyr Thr Val Arg His Pro Glu Trp His Leu Thr Ser Asp Tyr Ser

120

125

130

tac ggt ttc gcc tac atc ctg gcc tgg gtg gcc ttc ccc ctg gcc ctt 490

Tyr Gly Phe Ala Tyr Ile Leu Ala Trp Val Ala Phe Pro Leu Ala Leu

135

140

145

ctc agc ggt gtc atc tat gtg atc ttg cgg aaa cgc gaa tgaggcgccc 539

Leu Ser Gly Val Ile Tyr Val Ile Leu Arg Lys Arg Glu

150

155

160

agacggtctg tctgaggctc lgagcgtaca tagggaaggg aggaagggaa aacagaaagc 599

agacaaagaa aaaagagcta gcccatac ccaactcaa accaaaccaa acagaaagca 659

gtggagggtg gggttgctgt tgattgaaga tgtatataat atctccggtt tataaaacct 719

atttataaca ctttttacct atatgtacct agtattgttt gctttttatg ttgacctca 779

gcctcgtgtt gagccttaaa gaagtagcta aggaacttta catcctaaca gtataatcca 839

gctcagtatt ttgttttgt ttttgtttg tttgtttgt tttaccaga aataagataa 899

ctccatctcg ccccttcctt ttcactgaa agaagatacc tccctcccag tccacctcat 959

ttagaaaacc aaagtgtggg tagaaacccc aaatgtccaa aagccctttt ctggtgggtg 1019

accagtgca tccaacagaa acagccgctg cccgaacctc tgtgtgaagc tttacgcgca 1079

cacggacaaa atgcccacac cggagccctc gaaaaacgcg gcttgtggca ttggcatact 1139

tgccttacag gtggagtatc ttcgtcacac atctaaatga gaaatcagtg acaacaagtc 1199

tttgaaatgg tgctatggat ttaccattcc ttattatcac taatcatcta aacaactcac 1259

tggaaatcca attaacaatt ttataacata agatagaatg gagacctgaa taattctgtg 1319

laatataaat gggtttataac tgcttttgta cctagctagg ctgctattat tactataatg 1379  
 aglaaatcat aaagccttcg tcactccac agttttccta cggtcggagc atcacaacaa 1439  
 gcgtctagac tccttgggac cgtgagttcc tagagcttgg ctgggtctag gctgttctgt 1499  
 gcctccaagg actgtctggc aatgacttgt attggccacc aactgtagat gtatatatgg 1559  
 tgcccttcig atgctaagac tccagacctt ttgttttgc ttgcathtt ctgatttata 1619  
 ccaactgtgt ggactaagat gcattaaaat aaacatcaga g 1660

<210> 24

<211> 160

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 24

Met Leu Leu Leu Leu Ser Ile Ile Val Leu His Val Ala Val Leu

1 5 10 15

Val Leu Leu Phe Val Ser Thr Ile Val Ser Gln Trp Ile Val Gly Asn

20 25 30

Gly His Ala Thr Asp Leu Trp Gln Asn Cys Ser Thr Ser Ser Ser Gly

35 40 45

Asn Val His His Cys Phe Ser Ser Ser Pro Asn Glu Trp Leu Gln Ser

50 55 60

Val Gln Ala Thr Met Ile Leu Ser Ile Ile Phe Ser Ile Leu Ser Leu

65 70 75 80

Phe Leu Phe Phe Cys Gln Leu Phe Thr Leu Thr Lys Gly Gly Arg Phe

85 90 95

Tyr Ile Thr Gly Ile Phe Gln Ile Leu Ala Gly Leu Cys Val Met Ser

100 105 110

Ala Ala Ala Ile Tyr Thr Val Arg His Pro Glu Trp His Leu Thr Ser

115 120 125  
 Asp Tyr Ser Tyr Gly Phe Ala Tyr Ile Leu Ala Trp Val Ala Phe Pro  
 130 135 140  
 Leu Ala Leu Leu Ser Gly Val Ile Tyr Val Ile Leu Arg Lys Arg Glu  
 145 150 155 160

<210> 25

<211> 3116

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (36).. (2717)

<400> 25

ggagcccagc aacttcctgag gaaagtttgg cacc c atg gcg tgg cgg tgc ccc 53

Met Ala Trp Arg Cys Pro

1 5

agg atg ggc agg gtc ccg ctg gcc tgg tgc ttg gcg ctg tgc ggc tgg 101

Arg Met Gly Arg Val Pro Leu Ala Trp Cys Leu Ala Leu Cys Gly Trp

10 15 20

gcg tgc atg gcc ccc agg ggc acg cag gct gaa gaa agt ccc ttc gtg 149

Ala Cys Met Ala Pro Arg Gly Thr Gln Ala Glu Glu Ser Pro Phe Val

25 30 35

ggc aac cca ggg aat atc aca ggt gcc cgg gga ctc acg ggc acc ctt 197

Gly Asn Pro Gly Asn Ile Thr Gly Ala Arg Gly Leu Thr Gly Thr Leu

40 45 50

cgg tgl cag ctc cag gtt cag gga gag ccc ccc gag gta cat tgg ctt 245

Arg Cys Gln Leu Gln Val Gln Gly Glu Pro Pro Glu Val His Trp Leu	
55                                  60                                  65                                  70	
cgg gat gga cag atc ctg gag ctc gcg gac agc acc cag acc cag gtg	293
Arg Asp Gly Gln Ile Leu Glu Leu Ala Asp Ser Thr Gln Thr Gln Val	
75                                  80                                  85	
ccc ctg ggt gag gat gaa cag gat gac tgg ata gtg gtc agc cag ctc	341
Pro Leu Gly Glu Asp Glu Gln Asp Asp Trp Ile Val Val Ser Gln Leu	
90                                  95                                  100	
aga atc acc tcc ctg cag ctt tcc gac acg gga cag tac cag tgt ttg	389
Arg Ile Thr Ser Leu Gln Leu Ser Asp Thr Gly Gln Tyr Gln Cys Leu	
105                                  110                                  115	
gtg ttt ctg gga cat cag acc ttc gtg tcc cag cct ggc tat gtt ggg	437
Val Phe Leu Gly His Gln Thr Phe Val Ser Gln Pro Gly Tyr Val Gly	
120                                  125                                  130	
ctg gag ggc ttg cct tac ttc ctg gag gag ccc gaa gac agg act gtg	485
Leu Glu Gly Leu Pro Tyr Phe Leu Glu Glu Pro Glu Asp Arg Thr Val	
135                                  140                                  145                                  150	
gcc gcc aac acc ccc ttc aac ctg agc tgc caa gct cag gga ccc cca	533
Ala Ala Asn Thr Pro Phe Asn Leu Ser Cys Gln Ala Gln Gly Pro Pro	
155                                  160                                  165	
gag ccc gtg gac cta ctc tgg ctc cag gat gct gtc ccc ctg gcc acg	581
Glu Pro Val Asp Leu Leu Trp Leu Gln Asp Ala Val Pro Leu Ala Thr	
170                                  175                                  180	
gct cca ggt cac ggc ccc cag cgc agc ctg cat gtt cca ggg ctg aac	629
Ala Pro Gly His Gly Pro Gln Arg Ser Leu His Val Pro Gly Leu Asn	
185                                  190                                  195	

aag aca tcc tct ttc tcc tgc gaa gcc cat aac gcc aag ggg gtc acc 677  
Lys Thr Ser Ser Phe Ser Cys Glu Ala His Asn Ala Lys Gly Val Thr  
200 205 210  
aca tcc cgc aca gcc acc atc aca gtg ctc ccc cag cag ccc cgt aac 725  
Thr Ser Arg Thr Ala Thr Ile Thr Val Leu Pro Gln Gln Pro Arg Asn  
215 220 225 230  
ctc cac ctg gtc tcc cgc caa ccc acg gag ctg gag gtg gct tgg act 773  
Leu His Leu Val Ser Arg Gln Pro Thr Glu Leu Glu Val Ala Trp Thr  
235 240 245  
cca ggc ctg agc ggc atc tac ccc ctg acc cac tgc acc ctg cag gct 821  
Pro Gly Leu Ser Gly Ile Tyr Pro Leu Thr His Cys Thr Leu Gln Ala  
250 255 260  
gtg ctg tca gac gat ggg atg ggc atc cag gcg gga gaa cca gac ccc 869  
Val Leu Ser Asp Asp Gly Met Gly Ile Gln Ala Gly Glu Pro Asp Pro  
265 270 275  
cca gag gag ccc ctc acc tcg caa gca tcc gtg ccc ccc cat cag ctt 917  
Pro Glu Glu Pro Leu Thr Ser Gln Ala Ser Val Pro Pro His Gln Leu  
280 285 290  
cgg cta ggc agc ctc cat cct cac ccc cct tat cac atc cgc gtg gca 965  
Arg Leu Gly Ser Leu His Pro His Pro Pro Tyr His Ile Arg Val Ala  
295 300 305 310  
tgc acc agc agc cag ggc ccc tca tcc tgg acc cac tgg ctt cct gtg 1013  
Cys Thr Ser Ser Gln Gly Pro Ser Ser Trp Thr His Trp Leu Pro Val  
315 320 325  
gag acg ccg gag gga gtg ccc ctg ggc ccc cct gag aac att agt gct 1061  
Glu Thr Pro Glu Gly Val Pro Leu Gly Pro Pro Glu Asn Ile Ser Ala  
330 335 340



acg cgg aat ggg agc cag gcc ttc gtg cat tgg caa gag ccc cgg gcg 1109  
 Thr Arg Asn Gly Ser Gln Ala Phe Val His Trp Gln Glu Pro Arg Ala  
 345 350 355  
 ccc ctg cag ggt acc ctg tta ggg tac cgg ctg gcg tat caa ggc cag 1157  
 Pro Leu Gln Gly Thr Leu Leu Gly Tyr Arg Leu Ala Tyr Gln Gly Gln  
 360 365 370  
 gac acc cca gag gtg cta atg gac ata ggg cta agg caa gag gtg acc 1205  
 Asp Thr Pro Glu Val Leu Met Asp Ile Gly Leu Arg Gln Glu Val Thr  
 375 380 385 390  
 ctg gag ctg cag ggg gac ggg tct gtg tcc aat ctg aca gtg tgt gtg 1253  
 Leu Glu Leu Gln Gly Asp Gly Ser Val Ser Asn Leu Thr Val Cys Val  
 395 400 405  
 gca gcc tac act gct gct ggg gat gga ccc tgg agc ctc cca gta ccc 1301  
 Ala Ala Tyr Thr Ala Ala Gly Asp Gly Pro Trp Ser Leu Pro Val Pro  
 410 415 420  
 ctg gag gcc tgg cgc cca ggg gaa gca cag cca gtc cac cag ctg gtg 1349  
 Leu Glu Ala Trp Arg Pro Gly Glu Ala Gln Pro Val His Gln Leu Val  
 425 430 435  
 aag gaa cct tca act cct gcc ttc tcg tgg ccc tgg tgg tat gta ctg 1397  
 Lys Glu Pro Ser Thr Pro Ala Phe Ser Trp Pro Trp Trp Tyr Val Leu  
 440 445 450  
 cta gga gca gtc gtg gcc gct gcc tgt gtc ctc atc ttg gct ctc ttc 1445  
 Leu Gly Ala Val Val Ala Ala Ala Cys Val Leu Ile Leu Ala Leu Phe  
 455 460 465 470  
 ctt gtc cac cgg cga aag aag gag acc cgt tat gga gaa gtg ttt gaa 1493  
 Leu Val His Arg Arg Lys Lys Glu Thr Arg Tyr Gly Glu Val Phe Glu

475	480	485	
cca aca gtg gaa aga ggt gaa ctg gta gtc agg tac cgc gtg cgc aag			1541
Pro Thr Val Glu Arg Gly Glu Leu Val Val Arg Tyr Arg Val Arg Lys			
490	495	500	
tcc tac agt cgt cgg acc act gaa gct acc ttg aac agc ctg ggc atc			1589
Ser Tyr Ser Arg Arg Thr Thr Glu Ala Thr Leu Asn Ser Leu Gly Ile			
505	510	515	
agt gaa gag ctg aag gag aag ctg cgg gat gtg atg gtg gac cgg cac			1637
Ser Glu Glu Leu Lys Glu Lys Leu Arg Asp Val Met Val Asp Arg His			
520	525	530	
aag gtg gcc ctg ggg aag act ctg gga gag gga gag ttt gga gct gtg			1685
Lys Val Ala Leu Gly Lys Thr Leu Gly Glu Gly Glu Phe Gly Ala Val			
535	540	545	550
atg gaa ggc cag ctc aac cag gac gac tcc atc ctc aag gtg gct gtg			1733
Met Glu Gly Gln Leu Asn Gln Asp Asp Ser Ile Leu Lys Val Ala Val			
555	560	565	
aag acg atg aag att gcc atc tgc acg agg tca gag ctg gag gat ttc			1781
Lys Thr Met Lys Ile Ala Ile Cys Thr Arg Ser Glu Leu Glu Asp Phe			
570	575	580	
ctg agt gaa gcg gtc tgc atg aag gaa ttt gac cat ccc aac gtc atg			1829
Leu Ser Glu Ala Val Cys Met Lys Glu Phe Asp His Pro Asn Val Met			
585	590	595	
agg ctc atc ggt gtc tgt ttc cag ggt tct gaa cga gag agc ttc cca			1877
Arg Leu Ile Gly Val Cys Phe Gln Gly Ser Glu Arg Glu Ser Phe Pro			
600	605	610	
gca cct gtg gtc atc tta cct ttc atg aaa cat gga gac cta cac agc			1925
Ala Pro Val Val Ile Leu Pro Phe Met Lys His Gly Asp Leu His Ser			

615	620	625	630	
ttc ctc ctc tat tcc cgg ctc ggg ggc cag cca gtg tac ctg ccc act	1973			
Phe Leu Leu Tyr Ser Arg Leu Gly Gly Gln Pro Val Tyr Leu Pro Thr				
635	640	645		
cag atg cta gtg aag ttc atg gca gac atc gcc agt ggc atg gag tat	2021			
Gln Met Leu Val Lys Phe Met Ala Asp Ile Ala Ser Gly Met Glu Tyr				
650	655	660		
ctg agt acc aag aga ttc ata cac cgg gac ctg gcg gcc agg aac tgc	2069			
Leu Ser Thr Lys Arg Phe Ile His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Cys				
665	670	675		
atg ctg aat gag aac atg tcc gtg tgt gtg gcg gac ttc ggg ctc tcc	2117			
Met Leu Asn Glu Asn Met Ser Val Cys Val Ala Asp Phe Gly Leu Ser				
680	685	690		
aag aag atc tac aat ggg gac tac tac cgc cag gga cgt atc gcc aag	2165			
Lys Lys Ile Tyr Asn Gly Asp Tyr Tyr Arg Gln Gly Arg Ile Ala Lys				
695	700	705	710	
atg cca gtc aag tgg att gcc att gag agt cta gct gac cgt gtc tac	2213			
Met Pro Val Lys Trp Ile Ala Ile Glu Ser Leu Ala Asp Arg Val Tyr				
715	720	725		
acc agc aag agc gat gtg tgg tcc ttc ggg gtg aca atg tgg gag att	2261			
Thr Ser Lys Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Thr Met Trp Glu Ile				
730	735	740		
gcc aca aga ggc caa acc cca tat ccg ggc gtg gag aac agc gag att	2309			
Ala Thr Arg Gly Gln Thr Pro Tyr Pro Gly Val Glu Asn Ser Glu Ile				
745	750	755		
tat gac tat ctg cgc cag gga aat cgc ctg aag cag cct gcg gac tgt	2357			

Tyr Asp Tyr Leu Arg Gln Gly Asn Arg Leu Lys Gln Pro Ala Asp Cys

760

765

770

ctg gat gga ctg tat gcc ttg atg tcg cgg tgc tgg gag cta aat ccc 2405

Leu Asp Gly Leu Tyr Ala Leu Met Ser Arg Cys Trp Glu Leu Asn Pro

775

780

785

790

cag gac cgg cca agt ttt aca gag ctg cgg gaa gat ttg gag aac aca 2453

Gln Asp Arg Pro Ser Phe Thr Glu Leu Arg Glu Asp Leu Glu Asn Thr

795

800

805

ctg aag gcc ttg cct cct gcc cag gag cct gac gaa atc ctc tat gtc 2501

Leu Lys Ala Leu Pro Pro Ala Gln Glu Pro Asp Glu Ile Leu Tyr Val

810

815

820

aac atg gat gag ggt gga ggt tat cct gaa ccc cct gga gct gca gga 2549

Asn Met Asp Glu Gly Gly Gly Tyr Pro Glu Pro Pro Gly Ala Ala Gly

825

830

835

gga gct gac ccc cca acc cag cca gac cct aag gat tcc tgt agc tgc 2597

Gly Ala Asp Pro Pro Thr Gln Pro Asp Pro Lys Asp Ser Cys Ser Cys

840

845

850

ctc act gcg gct gag gtc cat cct gct gga cgc tat gtc ctc tgc cct 2645

Leu Thr Ala Ala Glu Val His Pro Ala Gly Arg Tyr Val Leu Cys Pro

855

860

865

870

tcc aca acc cct agc ccc gct cag cct gct gat agg ggc tcc cca gca 2693

Ser Thr Thr Pro Ser Pro Ala Gln Pro Ala Asp Arg Gly Ser Pro Ala

875

880

885

gcc cca ggg cag gag gat ggt gcc tgagacaacc ctccacctgg tactccctct 2747

Ala Pro Gly Gln Glu Asp Gly Ala

890

caggatccaa gctaagcact gccactgggg gaaactccac ctccacctt tcccaccca 2807

cgcccttatcc ccacttgcag cccgtgtctt ctacctatcc caccctccatc ccagacaggt 2867  
 ccctggccctt ctcgtgcag tagcatcacc ttgaaagcag tagcatcacc atctgtaaaa 2927  
 ggaaggggtt ggattgcaat atctgaagcc ctcccagggt ttaacattcc aagactctag 2987  
 agtccaaggt ttaaagagtc tagattcaaa ggttctaggt ttcaaagatg cgtgagtct 3047  
 ttggttctaa ggacctgaaa ttccaaagtc tctaattcta ttaaagtgct aaggttctaa 3107  
 ggcctaaaa 3116

<210> 26

<211> 894

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 26

Met Ala Trp Arg Cys Pro Arg Met Gly Arg Val Pro Leu Ala Trp Cys

1 5 10 15

Leu Ala Leu Cys Gly Trp Ala Cys Met Ala Pro Arg Gly Thr Gln Ala

20 25 30

Glu Glu Ser Pro Phe Val Gly Asn Pro Gly Asn Ile Thr Gly Ala Arg

35 40 45

Gly Leu Thr Gly Thr Leu Arg Cys Gln Leu Gln Val Gln Gly Glu Pro

50 55 60

Pro Glu Val His Trp Leu Arg Asp Gly Gln Ile Leu Glu Leu Ala Asp

65 70 75 80

Ser Thr Gln Thr Gln Val Pro Leu Gly Glu Asp Glu Gln Asp Asp Trp

85 90 95

Ile Val Val Ser Gln Leu Arg Ile Thr Ser Leu Gln Leu Ser Asp Thr

100 105 110

Gly Gln Tyr Gln Cys Leu Val Phe Leu Gly His Gln Thr Phe Val Ser

115	120	125	
Gln Pro Gly Tyr Val Gly Leu Glu Gly Leu Pro Tyr Phe Leu Glu Glu			
130	135	140	
Pro Glu Asp Arg Thr Val Ala Ala Asn Thr Pro Phe Asn Leu Ser Cys			
145	150	155	160
Gln Ala Gln Gly Pro Pro Glu Pro Val Asp Leu Leu Trp Leu Gln Asp			
165	170	175	
Ala Val Pro Leu Ala Thr Ala Pro Gly His Gly Pro Gln Arg Ser Leu			
180	185	190	
His Val Pro Gly Leu Asn Lys Thr Ser Ser Phe Ser Cys Glu Ala His			
195	200	205	
Asn Ala Lys Gly Val Thr Thr Ser Arg Thr Ala Thr Ile Thr Val Leu			
210	215	220	
Pro Gln Gln Pro Arg Asn Leu His Leu Val Ser Arg Gln Pro Thr Glu			
225	230	235	240
Leu Glu Val Ala Trp Thr Pro Gly Leu Ser Gly Ile Tyr Pro Leu Thr			
245	250	255	
His Cys Thr Leu Gln Ala Val Leu Ser Asp Asp Gly Met Gly Ile Gln			
260	265	270	
Ala Gly Glu Pro Asp Pro Pro Glu Glu Pro Leu Thr Ser Gln Ala Ser			
275	280	285	
Val Pro Pro His Gln Leu Arg Leu Gly Ser Leu His Pro His Pro Pro			
290	295	300	
Tyr His Ile Arg Val Ala Cys Thr Ser Ser Gln Gly Pro Ser Ser Trp			
305	310	315	320
Thr His Trp Leu Pro Val Glu Thr Pro Glu Gly Val Pro Leu Gly Pro			

	325	330	335
Pro Glu Asn Ile Ser Ala Thr Arg Asn Gly Ser Gln Ala Phe Val His			
	340	345	350
Trp Gln Glu Pro Arg Ala Pro Leu Gln Gly Thr Leu Leu Gly Tyr Arg			
	355	360	365
Leu Ala Tyr Gln Gly Gln Asp Thr Pro Glu Val Leu Met Asp Ile Gly			
	370	375	380
Leu Arg Gln Glu Val Thr Leu Glu Leu Gln Gly Asp Gly Ser Val Ser			
385	390	395	400
Asn Leu Thr Val Cys Val Ala Ala Tyr Thr Ala Ala Gly Asp Gly Pro			
	405	410	415
Trp Ser Leu Pro Val Pro Leu Glu Ala Trp Arg Pro Gly Glu Ala Gln			
	420	425	430
Pro Val His Gln Leu Val Lys Glu Pro Ser Thr Pro Ala Phe Ser Trp			
	435	440	445
Pro Trp Trp Tyr Val Leu Leu Gly Ala Val Val Ala Ala Ala Cys Val			
	450	455	460
Leu Ile Leu Ala Leu Phe Leu Val His Arg Arg Lys Lys Glu Thr Arg			
465	470	475	480
Tyr Gly Glu Val Phe Glu Pro Thr Val Glu Arg Gly Glu Leu Val Val			
	485	490	495
Arg Tyr Arg Val Arg Lys Ser Tyr Ser Arg Arg Thr Thr Glu Ala Thr			
	500	505	510
Leu Asn Ser Leu Gly Ile Ser Glu Glu Leu Lys Glu Lys Leu Arg Asp			
	515	520	525
Val Met Val Asp Arg His Lys Val Ala Leu Gly Lys Thr Leu Gly Glu			
	530	535	540

Gly Glu Phe Gly Ala Val Met Glu Gly Gln Leu Asn Gln Asp Asp Ser  
 545                      550                      555                      560  
 Ile Leu Lys Val Ala Val Lys Thr Met Lys Ile Ala Ile Cys Thr Arg  
                     565                      570                      575  
 Ser Glu Leu Glu Asp Phe Leu Ser Glu Ala Val Cys Met Lys Glu Phe  
                     580                      585                      590  
 Asp His Pro Asn Val Met Arg Leu Ile Gly Val Cys Phe Gln Gly Ser  
                     595                      600                      605  
 Glu Arg Glu Ser Phe Pro Ala Pro Val Val Ile Leu Pro Phe Met Lys  
                     610                      615                      620  
 His Gly Asp Leu His Ser Phe Leu Leu Tyr Ser Arg Leu Gly Gly Gln  
 625                      630                      635                      640  
 Pro Val Tyr Leu Pro Thr Gln Met Leu Val Lys Phe Met Ala Asp Ile  
                     645                      650                      655  
 Ala Ser Gly Met Glu Tyr Leu Ser Thr Lys Arg Phe Ile His Arg Asp  
                     660                      665                      670  
 Leu Ala Ala Arg Asn Cys Met Leu Asn Glu Asn Met Ser Val Cys Val  
                     675                      680                      685  
 Ala Asp Phe Gly Leu Ser Lys Lys Ile Tyr Asn Gly Asp Tyr Tyr Arg  
                     690                      695                      700  
 Gln Gly Arg Ile Ala Lys Met Pro Val Lys Trp Ile Ala Ile Glu Ser  
 705                      710                      715                      720  
 Leu Ala Asp Arg Val Tyr Thr Ser Lys Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly  
                     725                      730                      735  
 Val Thr Met Trp Glu Ile Ala Thr Arg Gly Gln Thr Pro Tyr Pro Gly  
                     740                      745                      750



Val Glu Asn Ser Glu Ile Tyr Asp Tyr Leu Arg Gln Gly Asn Arg Leu  
755 760 765  
Lys Gln Pro Ala Asp Cys Leu Asp Gly Leu Tyr Ala Leu Met Ser Arg  
770 775 780  
Cys Trp Glu Leu Asn Pro Gln Asp Arg Pro Ser Phe Thr Glu Leu Arg  
785 790 795 800  
Glu Asp Leu Glu Asn Thr Leu Lys Ala Leu Pro Pro Ala Gln Glu Pro  
805 810 815  
Asp Glu Ile Leu Tyr Val Asn Met Asp Glu Gly Gly Gly Tyr Pro Glu  
820 825 830  
Pro Pro Gly Ala Ala Gly Gly Ala Asp Pro Pro Thr Gln Pro Asp Pro  
835 840 845  
Lys Asp Ser Cys Ser Cys Leu Thr Ala Ala Glu Val His Pro Ala Gly  
850 855 860  
Arg Tyr Val Leu Cys Pro Ser Thr Thr Pro Ser Pro Ala Gln Pro Ala  
865 870 875 880  
Asp Arg Gly Ser Pro Ala Ala Pro Gly Gln Glu Asp Gly Ala  
885 890

<210> 27

<211> 3781

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (4).. (2994)

<400> 27

gcc atg gag aac gcg cac acc aag acg gtg gag gag gtg ctg ggc cac 48  
 Met Glu Asn Ala His Thr Lys Thr Val Glu Glu Val Leu Gly His  
 1 5 10 15  
 ttc ggc gtc aac gag agt acg ggg ctg agc ctg gaa cag gtc aag aag 96  
 Phe Gly Val Asn Glu Ser Thr Gly Leu Ser Leu Glu Gln Val Lys Lys  
 20 25 30  
 ctt aag gag aga tgg ggc tcc aac gag tta ccg gct gaa gaa gga aaa 144  
 Leu Lys Glu Arg Trp Gly Ser Asn Glu Leu Pro Ala Glu Glu Gly Lys  
 35 40 45  
 acc ttg ctg gaa ctt gtg att gag cag ttt gaa gac ttg cta gtt agg 192  
 Thr Leu Leu Glu Leu Val Ile Glu Gln Phe Glu Asp Leu Leu Val Arg  
 50 55 60  
 att tta tta ctg gca gca tgt ata tct ttt gtt ttg gct tgg ttt gaa 240  
 Ile Leu Leu Leu Ala Ala Cys Ile Ser Phe Val Leu Ala Trp Phe Glu  
 65 70 75  
 gaa ggt gaa gaa aca att aca gcc ttt gta gaa cct ttt gta att tta 288  
 Glu Gly Glu Glu Thr Ile Thr Ala Phe Val Glu Pro Phe Val Ile Leu  
 80 85 90 95  
 ctc ata tta gta gcc aat gca att gtg ggt gta tgg cag gaa aga aat 336  
 Leu Ile Leu Val Ala Asn Ala Ile Val Gly Val Trp Gln Glu Arg Asn  
 100 105 110  
 gct gaa aat gcc atc gaa gcc ctt aag gaa tat gag cct gaa atg ggc 384  
 Ala Glu Asn Ala Ile Glu Ala Leu Lys Glu Tyr Glu Pro Glu Met Gly  
 115 120 125  
 aaa gtg tat cga cag gac aga aag agt gtg cag cgg att aaa gct aaa 432  
 Lys Val Tyr Arg Gln Asp Arg Lys Ser Val Gln Arg Ile Lys Ala Lys  
 130 135 140

gac ata gtt cct ggt gat att gta gaa att gct gtt ggt gac aaa gtt 480  
 Asp Ile Val Pro Gly Asp Ile Val Glu Ile Ala Val Gly Asp Lys Val  
 145 150 155  
 cct gct gat ata agg tta act tcc atc aaa tct acc aca cta aga gtt 528  
 Pro Ala Asp Ile Arg Leu Thr Ser Ile Lys Ser Thr Thr Leu Arg Val  
 160 165 170 175  
 gac cag tca att ctc aca ggt gaa tct gtc tct gtc atc aag cac act 576  
 Asp Gln Ser Ile Leu Thr Gly Glu Ser Val Ser Val Ile Lys His Thr  
 180 185 190  
 gat ccc gtc cct gac cca cga gct gtc aac caa gat aaa aag aac atg 624  
 Asp Pro Val Pro Asp Pro Arg Ala Val Asn Gln Asp Lys Lys Asn Met  
 195 200 205  
 ctg ttt tct ggt aca aac att gct gct ggg aaa gct atg gga gtg gtg 672  
 Leu Phe Ser Gly Thr Asn Ile Ala Ala Gly Lys Ala Met Gly Val Val  
 210 215 220  
 gta gca act gga gtt aac acc gaa att ggc aag atc cgg gat gaa atg 720  
 Val Ala Thr Gly Val Asn Thr Glu Ile Gly Lys Ile Arg Asp Glu Met  
 225 230 235  
 glg gca aca gaa cag gag aga aca ccc ctt cag caa aaa cta gat gaa 768  
 Val Ala Thr Glu Gln Glu Arg Thr Pro Leu Gln Gln Lys Leu Asp Glu  
 240 245 250 255  
 ttt ggg gaa cag ctt tcc aaa gtc atc tcc ctt att tgc att gca gtc 816  
 Phe Gly Glu Gln Leu Ser Lys Val Ile Ser Leu Ile Cys Ile Ala Val  
 260 265 270  
 tgg atc ata aat att ggg cac ttc aat gac ccg gtt cat gga ggg tcc 864  
 Trp Ile Ile Asn Ile Gly His Phe Asn Asp Pro Val His Gly Gly Ser

275	280	285	
tgg atc aga ggt gct att tac tac ttt aaa att gca gtg gcc ctg gct	912		
Trp Ile Arg Gly Ala Ile Tyr Tyr Phe Lys Ile Ala Val Ala Leu Ala			
290	295	300	
gta gca gcc att cct gaa ggt ctg cct gca gtc atc acc acc tgc ctg	960		
Val Ala Ala Ile Pro Glu Gly Leu Pro Ala Val Ile Thr Thr Cys Leu			
305	310	315	
gct ctt gga act cgc aga atg gca aag aaa aat gcc att gtt cga agc	1008		
Ala Leu Gly Thr Arg Arg Met Ala Lys Lys Asn Ala Ile Val Arg Ser			
320	325	330	335
ctc ccg tct gtg gaa acc ctt ggt tgt act tct gtt atc tgc tca gac	1056		
Leu Pro Ser Val Glu Thr Leu Gly Cys Thr Ser Val Ile Cys Ser Asp			
340	345	350	
aag act ggt aca ctt aca aca aac cag atg tca gtc tgc agg atg ttc	1104		
Lys Thr Gly Thr Leu Thr Thr Asn Gln Met Ser Val Cys Arg Met Phe			
355	360	365	
att ctg gac aga gtg gaa ggt gat act tgt tcc ctt aat gag ttt acc	1152		
Ile Leu Asp Arg Val Glu Gly Asp Thr Cys Ser Leu Asn Glu Phe Thr			
370	375	380	
ata act gga tca act tat gca cct att gga gaa gtg cat aaa gat gat	1200		
Ile Thr Gly Ser Thr Tyr Ala Pro Ile Gly Glu Val His Lys Asp Asp			
385	390	395	
aaa cca gtg aat tgt cac cag tat gat ggt ctg gta gaa tta gca aca	1248		
Lys Pro Val Asn Cys His Gln Tyr Asp Gly Leu Val Glu Leu Ala Thr			
400	405	410	415
att tgt gct ctt tgt aat gac tct gct ttg gat tac aat gag gca aag	1296		
Ile Cys Ala Leu Cys Asn Asp Ser Ala Leu Asp Tyr Asn Glu Ala Lys			

420	425	430	
ggt gtg tat gaa aaa gtt gga gaa gct aca gag act gct ctc act tgc	1344		
Gly Val Tyr Glu Lys Val Gly Glu Ala Thr Glu Thr Ala Leu Thr Cys			
435	440	445	
cta gta gag aag atg aat gta ttt gat acc gaa ttg aag ggt ctt tct	1392		
Leu Val Glu Lys Met Asn Val Phe Asp Thr Glu Leu Lys Gly Leu Ser			
450	455	460	
aaa ata gaa cgt gca aat gcc tgc aac tca gtc att aaa cag ctg atg	1440		
Lys Ile Glu Arg Ala Asn Ala Cys Asn Ser Val Ile Lys Gln Leu Met			
465	470	475	
aaa aag gaa ttc act cta gag ttt tca cgt gac aga aag tca atg tgc	1488		
Lys Lys Glu Phe Thr Leu Glu Phe Ser Arg Asp Arg Lys Ser Met Ser			
480	485	490	495
gtt tac tgt aca cca aat aaa cca agc agg aca tca atg agc aag atg	1536		
Val Tyr Cys Thr Pro Asn Lys Pro Ser Arg Thr Ser Met Ser Lys Met			
500	505	510	
ttt gtg aag ggt gct cct gaa ggt gtc att gac agg tgc acc cac att	1584		
Phe Val Lys Gly Ala Pro Glu Gly Val Ile Asp Arg Cys Thr His Ile			
515	520	525	
cga gtt gga agt act aag gtt cct atg acc tct gga gtc aaa cag aag	1632		
Arg Val Gly Ser Thr Lys Val Pro Met Thr Ser Gly Val Lys Gln Lys			
530	535	540	
atc atg tct gtc att cga gag tgg ggt agt ggc agc gac aca ctg cga	1680		
Ile Met Ser Val Ile Arg Glu Trp Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Arg			
545	550	555	
tgc ctg gcc ctg gcc act cat gac aac cca ctg aga aga gaa gaa atg	1728		

Cys Leu Ala Leu Ala Thr His Asp Asn Pro Leu Arg Arg Glu Glu Met  
 560                      565                      570                      575  
 cac ctt gag gac tct gcc aac ttt att aaa tat gag acc aat ctg acc 1776  
 His Leu Glu Asp Ser Ala Asn Phe Ile Lys Tyr Glu Thr Asn Leu Thr  
                     580                      585                      590  
 ttc gtt ggc tgc gtg ggc atg ctg gat cct ccg aga atc gag gtg gcc 1824  
 Phe Val Gly Cys Val Gly Met Leu Asp Pro Pro Arg Ile Glu Val Ala  
                     595                      600                      605  
 tcc tcc gtg aag ctg tgc cgg caa gca ggc atc cgg gtc atc atg atc 1872  
 Ser Ser Val Lys Leu Cys Arg Gln Ala Gly Ile Arg Val Ile Met Ile  
                     610                      615                      620  
 act ggg gac aac aag ggc act gct gtg gcc atc tgt cgc cgc atc ggc 1920  
 Thr Gly Asp Asn Lys Gly Thr Ala Val Ala Ile Cys Arg Arg Ile Gly  
                     625                      630                      635  
 atc ttc ggg cag gat gag gac gtg acg tca aaa gct ttc aca ggc cgg 1968  
 Ile Phe Gly Gln Asp Glu Asp Val Thr Ser Lys Ala Phe Thr Gly Arg  
 640                      645                      650                      655  
 gag ttt gat gaa ctc aac ccc tcc gcc cag cga gac gcc tgc ctg aac 2016  
 Glu Phe Asp Glu Leu Asn Pro Ser Ala Gln Arg Asp Ala Cys Leu Asn  
                     660                      665                      670  
 gcc cgc tgt ttt gct cga gtt gaa ccc tcc cac aag tct aaa atc gta 2064  
 Ala Arg Cys Phe Ala Arg Val Glu Pro Ser His Lys Ser Lys Ile Val  
                     675                      680                      685  
 gaa ttt ctt cag tct ttt gat gag att aca gct atg act ggc gat ggc 2112  
 Glu Phe Leu Gln Ser Phe Asp Glu Ile Thr Ala Met Thr Gly Asp Gly  
                     690                      695                      700  
 gtg aac gat gct cct gct ctg aag aaa gcc gag att ggc att gct atg 2160

Val Asn Asp Ala Pro Ala Leu Lys Lys Ala Glu Ile Gly Ile Ala Met  
 705 710 715  
 ggc tct ggc act gcg gtg gct aaa acc gcc tct gag atg gtc ctg gcg 2208  
 Gly Ser Gly Thr Ala Val Ala Lys Thr Ala Ser Glu Met Val Leu Ala  
 720 725 730 735  
 gat gac aac ttc tcc acc att gtg gct gcc gtt gag gag ggg cgg gca 2256  
 Asp Asp Asn Phe Ser Thr Ile Val Ala Ala Val Glu Glu Gly Arg Ala  
 740 745 750  
 atc tac aac aac atg aaa cag ttc atc cgc tac ctc atc tcg tcc aac 2304  
 Ile Tyr Asn Asn Met Lys Gln Phe Ile Arg Tyr Leu Ile Ser Ser Asn  
 755 760 765  
 gtc ggg gaa gtt gtc tgt att ttc ctg aca gca gcc ctt gga ttt ccc 2352  
 Val Gly Glu Val Val Cys Ile Phe Leu Thr Ala Ala Leu Gly Phe Pro  
 770 775 780  
 gag gct ttg att cct gtt cag ctg ctc tgg gtc aat ctg gtg aca gat 2400  
 Glu Ala Leu Ile Pro Val Gln Leu Leu Trp Val Asn Leu Val Thr Asp  
 785 790 795  
 ggc ctg cct gcc act gca ctg ggg ttc aac cct cct gat ctg gac atc 2448  
 Gly Leu Pro Ala Thr Ala Leu Gly Phe Asn Pro Pro Asp Leu Asp Ile  
 800 805 810 815  
 atg aat aaa cct ccc cgg aac cca aag gaa cca ttg atc agc ggg tgg 2496  
 Met Asn Lys Pro Pro Arg Asn Pro Lys Glu Pro Leu Ile Ser Gly Trp  
 820 825 830  
 ctc ttt ttc cgt tac ttg gct att ggc tgt tac gtc ggc gct gct acc 2544  
 Leu Phe Phe Arg Tyr Leu Ala Ile Gly Cys Tyr Val Gly Ala Ala Thr  
 835 840 845

gtg ggt gct gct gca tgg tgg ttc att gct gct gac ggt ggt cca aga 2592  
 Val Gly Ala Ala Ala Trp Trp Phe Ile Ala Ala Asp Gly Gly Pro Arg  
 850 855 860  
 gtg tcc ttc tac cag ctg agt cat ttc cta cag tgt aaa gag gac aac 2640  
 Val Ser Phe Tyr Gln Leu Ser His Phe Leu Gln Cys Lys Glu Asp Asn  
 865 870 875  
 ccg gac ttt gaa ggc gtg gat tgt gca atc ttt gaa tcc cca tac ccg 2688  
 Pro Asp Phe Glu Gly Val Asp Cys Ala Ile Phe Glu Ser Pro Tyr Pro  
 880 885 890 895  
 atg aca atg gcg ctc tct gtt cta gta act ata gaa atg tgt aac gcc 2736  
 Met Thr Met Ala Leu Ser Val Leu Val Thr Ile Glu Met Cys Asn Ala  
 900 905 910  
 ctc aac agc ttg tcc gaa aac cag tcc ttg ctg agg atg ccc ccc tgg 2784  
 Leu Asn Ser Leu Ser Glu Asn Gln Ser Leu Leu Arg Met Pro Pro Trp  
 915 920 925  
 gag aac atc tgg ctc gtg ggc tcc atc tgc ctg tcc atg tca ctc cac 2832  
 Glu Asn Ile Trp Leu Val Gly Ser Ile Cys Leu Ser Met Ser Leu His  
 930 935 940  
 ttc ctg atc ctc tat gtc gaa ccc ttg cca ctc atc ttc cag atc aca 2880  
 Phe Leu Ile Leu Tyr Val Glu Pro Leu Pro Leu Ile Phe Gln Ile Thr  
 945 950 955  
 ccg ctg aac gtg acc cag tgg ctg atg gtg ctg aaa atc tcc ttg ccc 2928  
 Pro Leu Asn Val Thr Gln Trp Leu Met Val Leu Lys Ile Ser Leu Pro  
 960 965 970 975  
 gtg att ctc atg gat gag acg ctc aag ttt gtg gcc cgc aac tac ctg 2976  
 Val Ile Leu Met Asp Glu Thr Leu Lys Phe Val Ala Arg Asn Tyr Leu  
 980 985 990



gaa cct gca ata ctg gag taaccgcttc cttaaaccatt ttgcagaaat 3024

Glu Pro Ala Ile Leu Glu

995

gtaaggggtg tgggttgcgt gcatgtgcgt ttttagcaac acatctacca accctgtgca 3084

tgactgatgt tggggaaaaa gaaaagtaaa aaacttccca actcactttg tgttatgtgg 3144

aggaaatgtg tattaccaat ggggttggtt gcttttaaatt caaaatactg attacagatg 3204

tacaatttag cttaatcaga aagcctctcc agagaagttt ggtttctttg ctgcaagagg 3264

aatgaggctc tgtaacctta tctaagaact tggaagccgt cagccaagtc gccacatttc 3324

tctgcaaaat gtcatagcct atataaatgt acagtattca attgtaatgc atgcttcggt 3384

tgtaagtagc cagatccctc tccagtgaca ttggaacatg ctacttttta attggccctg 3444

tacagtttgc ttatttataa attcattaaa aacactacag ggtttgaatg gttaaaatgt 3504

aggcctccag ttcatittca gttatttctt gagtgtgcag acagctatit cgcactgtat 3564

taaatgtaac ttatttaatg aaatcagaag cagtagacag atgttggtgc aatacaaata 3624

ttgtgatgca ttatctttaa taaaatgcta aatgtcaatt tatcactgcg catgtttgac 3684

tttagactgt aaatagagat cagtttggtt ctttctgtgc tggtaacaat gagcgtcgca 3744

cagacatggt ttcaggtaaa taaatctatt ctatgat 3781

<210> 28

<211> 997

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 28

Met Glu Asn Ala His Thr Lys Thr Val Glu Glu Val Leu Gly His Phe

1

5

10

15

Gly Val Asn Glu Ser Thr Gly Leu Ser Leu Glu Gln Val Lys Lys Leu

20

25

30

Lys Glu Arg Trp Gly Ser Asn Glu Leu Pro Ala Glu Glu Gly Lys Thr

35	40	45	
Leu Leu Glu Leu Val Ile Glu Gln Phe Glu Asp Leu Leu Val Arg Ile			
50	55	60	
Leu Leu Leu Ala Ala Cys Ile Ser Phe Val Leu Ala Trp Phe Glu Glu			
65	70	75	80
Gly Glu Glu Thr Ile Thr Ala Phe Val Glu Pro Phe Val Ile Leu Leu			
85	90	95	
Ile Leu Val Ala Asn Ala Ile Val Gly Val Trp Gln Glu Arg Asn Ala			
100	105	110	
Glu Asn Ala Ile Glu Ala Leu Lys Glu Tyr Glu Pro Glu Met Gly Lys			
115	120	125	
Val Tyr Arg Gln Asp Arg Lys Ser Val Gln Arg Ile Lys Ala Lys Asp			
130	135	140	
Ile Val Pro Gly Asp Ile Val Glu Ile Ala Val Gly Asp Lys Val Pro			
145	150	155	160
Ala Asp Ile Arg Leu Thr Ser Ile Lys Ser Thr Thr Leu Arg Val Asp			
165	170	175	
Gln Ser Ile Leu Thr Gly Glu Ser Val Ser Val Ile Lys His Thr Asp			
180	185	190	
Pro Val Pro Asp Pro Arg Ala Val Asn Gln Asp Lys Lys Asn Met Leu			
195	200	205	
Phe Ser Gly Thr Asn Ile Ala Ala Gly Lys Ala Met Gly Val Val Val			
210	215	220	
Ala Thr Gly Val Asn Thr Glu Ile Gly Lys Ile Arg Asp Glu Met Val			
225	230	235	240
Ala Thr Glu Gln Glu Arg Thr Pro Leu Gln Gln Lys Leu Asp Glu Phe			

245	250	255	
Gly Glu Gln Leu Ser Lys Val Ile Ser Leu Ile Cys Ile Ala Val Trp			
260	265	270	
Ile Ile Asn Ile Gly His Phe Asn Asp Pro Val His Gly Gly Ser Trp			
275	280	285	
Ile Arg Gly Ala Ile Tyr Tyr Phe Lys Ile Ala Val Ala Leu Ala Val			
290	295	300	
Ala Ala Ile Pro Glu Gly Leu Pro Ala Val Ile Thr Thr Cys Leu Ala			
305	310	315	320
Leu Gly Thr Arg Arg Met Ala Lys Lys Asn Ala Ile Val Arg Ser Leu			
325	330	335	
Pro Ser Val Glu Thr Leu Gly Cys Thr Ser Val Ile Cys Ser Asp Lys			
340	345	350	
Thr Gly Thr Leu Thr Thr Asn Gln Met Ser Val Cys Arg Met Phe Ile			
355	360	365	
Leu Asp Arg Val Glu Gly Asp Thr Cys Ser Leu Asn Glu Phe Thr Ile			
370	375	380	
Thr Gly Ser Thr Tyr Ala Pro Ile Gly Glu Val His Lys Asp Asp Lys			
385	390	395	400
Pro Val Asn Cys His Gln Tyr Asp Gly Leu Val Glu Leu Ala Thr Ile			
405	410	415	
Cys Ala Leu Cys Asn Asp Ser Ala Leu Asp Tyr Asn Glu Ala Lys Gly			
420	425	430	
Val Tyr Glu Lys Val Gly Glu Ala Thr Glu Thr Ala Leu Thr Cys Leu			
435	440	445	
Val Glu Lys Met Asn Val Phe Asp Thr Glu Leu Lys Gly Leu Ser Lys			
450	455	460	

Ile Glu Arg Ala Asn Ala Cys Asn Ser Val Ile Lys Gln Leu Met Lys			
465	470	475	480
Lys Glu Phe Thr Leu Glu Phe Ser Arg Asp Arg Lys Ser Met Ser Val			
	485	490	495
Tyr Cys Thr Pro Asn Lys Pro Ser Arg Thr Ser Met Ser Lys Met Phe			
	500	505	510
Val Lys Gly Ala Pro Glu Gly Val Ile Asp Arg Cys Thr His Ile Arg			
	515	520	525
Val Gly Ser Thr Lys Val Pro Met Thr Ser Gly Val Lys Gln Lys Ile			
	530	535	540
Met Ser Val Ile Arg Glu Trp Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Arg Cys			
545	550	555	560
Leu Ala Leu Ala Thr His Asp Asn Pro Leu Arg Arg Glu Glu Met His			
	565	570	575
Leu Glu Asp Ser Ala Asn Phe Ile Lys Tyr Glu Thr Asn Leu Thr Phe			
	580	585	590
Val Gly Cys Val Gly Met Leu Asp Pro Pro Arg Ile Glu Val Ala Ser			
	595	600	605
Ser Val Lys Leu Cys Arg Gln Ala Gly Ile Arg Val Ile Met Ile Thr			
	610	615	620
Gly Asp Asn Lys Gly Thr Ala Val Ala Ile Cys Arg Arg Ile Gly Ile			
625	630	635	640
Phe Gly Gln Asp Glu Asp Val Thr Ser Lys Ala Phe Thr Gly Arg Glu			
	645	650	655
Phe Asp Glu Leu Asn Pro Ser Ala Gln Arg Asp Ala Cys Leu Asn Ala			
	660	665	670

Arg Cys Phe Ala Arg Val Glu Pro Ser His Lys Ser Lys Ile Val Glu			
675	680	685	
Phe Leu Gln Ser Phe Asp Glu Ile Thr Ala Met Thr Gly Asp Gly Val			
690	695	700	
Asn Asp Ala Pro Ala Leu Lys Lys Ala Glu Ile Gly Ile Ala Met Gly			
705	710	715	720
Ser Gly Thr Ala Val Ala Lys Thr Ala Ser Glu Met Val Leu Ala Asp			
725	730	735	
Asp Asn Phe Ser Thr Ile Val Ala Ala Val Glu Glu Gly Arg Ala Ile			
740	745	750	
Tyr Asn Asn Met Lys Gln Phe Ile Arg Tyr Leu Ile Ser Ser Asn Val			
755	760	765	
Gly Glu Val Val Cys Ile Phe Leu Thr Ala Ala Leu Gly Phe Pro Glu			
770	775	780	
Ala Leu Ile Pro Val Gln Leu Leu Trp Val Asn Leu Val Thr Asp Gly			
785	790	795	800
Leu Pro Ala Thr Ala Leu Gly Phe Asn Pro Pro Asp Leu Asp Ile Met			
805	810	815	
Asn Lys Pro Pro Arg Asn Pro Lys Glu Pro Leu Ile Ser Gly Trp Leu			
820	825	830	
Phe Phe Arg Tyr Leu Ala Ile Gly Cys Tyr Val Gly Ala Ala Thr Val			
835	840	845	
Gly Ala Ala Ala Trp Trp Phe Ile Ala Ala Asp Gly Gly Pro Arg Val			
850	855	860	
Ser Phe Tyr Gln Leu Ser His Phe Leu Gln Cys Lys Glu Asp Asn Pro			
865	870	875	880
Asp Phe Glu Gly Val Asp Cys Ala Ile Phe Glu Ser Pro Tyr Pro Met			

885	890	895	
Thr Met Ala Leu Ser Val Leu Val Thr Ile Glu Met Cys Asn Ala Leu			
900	905	910	
Asn Ser Leu Ser Glu Asn Gln Ser Leu Leu Arg Met Pro Pro Trp Glu			
915	920	925	
Asn Ile Trp Leu Val Gly Ser Ile Cys Leu Ser Met Ser Leu His Phe			
930	935	940	
Leu Ile Leu Tyr Val Glu Pro Leu Pro Leu Ile Phe Gln Ile Thr Pro			
945	950	955	960
Leu Asn Val Thr Gln Trp Leu Met Val Leu Lys Ile Ser Leu Pro Val			
965	970	975	
Ile Leu Met Asp Glu Thr Leu Lys Phe Val Ala Arg Asn Tyr Leu Glu			
980	985	990	
Pro Ala Ile Leu Glu			
995			

&lt;210&gt; 29

&lt;211&gt; 1103

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (133).. (834)

&lt;400&gt; 29

cttcggctct gctgtagtgc ctctgcgcc aggcccggtt caatcagcgg ccacaactgt 60

ctagggctca gacaccacca gccaatgagg gagggcacgt ggagccgcgt ctgggctcgc 120

ggctcctgac ca atg ggg aag tgg cat gtc gga ggg cgc cgg ggt tcc ccc 171

Met Gly Lys Trp His Val Gly Gly Arg Arg Gly Ser Pro

1 5 10

cgc caa tgg gga gct acg gcg cgc ggc cgg gac ttg gag gcg gtg cgg 219

Arg Gln Trp Gly Ala Thr Ala Arg Gly Arg Asp Leu Glu Ala Val Arg

15 20 25

cgc ggc ggg tgc ggt tca gtc ggt cgg cgg cgg cag cgg agg agg agg 267

Arg Gly Gly Cys Gly Ser Val Gly Arg Arg Arg Gln Arg Arg Arg Arg

30 35 40 45

agg agg agg agg atg agg agg atg agg agg atg tgg gcc acg cag ggg 315

Arg Arg Arg Arg Met Arg Arg Met Arg Arg Met Trp Ala Thr Gln Gly

50 55 60

ctg gcg gtg cgc gtg gct ctg agc gtg ctg ccg ggc agc cgg gcg ctg 363

Leu Ala Val Arg Val Ala Leu Ser Val Leu Pro Gly Ser Arg Ala Leu

65 70 75

cgg ccg ggc gac tgc gaa gtt tgt att tct tat ctg gga aga ttt tac 411

Arg Pro Gly Asp Cys Glu Val Cys Ile Ser Tyr Leu Gly Arg Phe Tyr

80 85 90

cag gac ctc aaa gac aga gat gtc aca ttc tca cca gcc act att gaa 459

Gln Asp Leu Lys Asp Arg Asp Val Thr Phe Ser Pro Ala Thr Ile Glu

95 100 105

aac gaa ctt ata aag ttc tgc cgg gaa gca aga ggc aaa gag aat cgg 507

Asn Glu Leu Ile Lys Phe Cys Arg Glu Ala Arg Gly Lys Glu Asn Arg

110 115 120 125

ttg tgc tac tat atc ggg gcc aca gat gat gca gcc acc aaa atc atc 555

Leu Cys Tyr Tyr Ile Gly Ala Thr Asp Asp Ala Ala Thr Lys Ile Ile

130 135 140

aat gag gta tca aag cct ctg gcc cac cac atc cct gtg gag aag atc 603  
 Asn Glu Val Ser Lys Pro Leu Ala His His Ile Pro Val Glu Lys Ile  
 145 150 155  
 tgt gag aag ctt aag aag aag gac agc cag ata tgt gag ctt aag tat 651  
 Cys Glu Lys Leu Lys Lys Lys Asp Ser Gln Ile Cys Glu Leu Lys Tyr  
 160 165 170  
 gac aag cag atc gac ctg agc aca gtg gac ctg aag aag ctc cga gtt 699  
 Asp Lys Gln Ile Asp Leu Ser Thr Val Asp Leu Lys Lys Leu Arg Val  
 175 180 185  
 aaa gag ctg aag aag att ctg gat gac tgg ggg gag aca tgc aaa ggc 747  
 Lys Glu Leu Lys Lys Ile Leu Asp Asp Trp Gly Glu Thr Cys Lys Gly  
 190 195 200 205  
 tgt gca gaa aag tct gac tac atc cgg aag ata aat gaa ctg atg cct 795  
 Cys Ala Glu Lys Ser Asp Tyr Ile Arg Lys Ile Asn Glu Leu Met Pro  
 210 215 220  
 aaa tat gcc ccc aag gca gcc agt gca ccg acc gat ttg tagtctgctc 844  
 Lys Tyr Ala Pro Lys Ala Ala Ser Ala Pro Thr Asp Leu  
 225 230  
 aatctctgtt gcacctgagg gggaaaaaac agttcaactg cttacccccca aaacagcctt 904  
 ttgtgaattt attttttaag tgggctcctg acaatactgt atcagatgtg aagcctggag 964  
 ctttcctgat gatgctggcc ctacagtacc cccatgaggg gattcccttc cttctgttgc 1024  
 tgggtgtactc taggacttca aagtgtgtct gggatttttt tattaaagaa aaaaaatttc 1084  
 tagctgtcaa aaaaaaaaaa 1103

&lt;210&gt; 30

&lt;211&gt; 234

&lt;212&gt; PRT



&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 30

Met Gly Lys Trp His Val Gly Gly Arg Arg Gly Ser Pro Arg Gln Trp

1

5

10

15

Gly Ala Thr Ala Arg Gly Arg Asp Leu Glu Ala Val Arg Arg Gly Gly

20

25

30

Cys Gly Ser Val Gly Arg Arg Arg Gln Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg

35

40

45

Arg Met Arg Arg Met Arg Arg Met Trp Ala Thr Gln Gly Leu Ala Val

50

55

60

Arg Val Ala Leu Ser Val Leu Pro Gly Ser Arg Ala Leu Arg Pro Gly

65

70

75

80

Asp Cys Glu Val Cys Ile Ser Tyr Leu Gly Arg Phe Tyr Gln Asp Leu

85

90

95

Lys Asp Arg Asp Val Thr Phe Ser Pro Ala Thr Ile Glu Asn Glu Leu

100

105

110

Ile Lys Phe Cys Arg Glu Ala Arg Gly Lys Glu Asn Arg Leu Cys Tyr

115

120

125

Tyr Ile Gly Ala Thr Asp Asp Ala Ala Thr Lys Ile Ile Asn Glu Val

130

135

140

Ser Lys Pro Leu Ala His His Ile Pro Val Glu Lys Ile Cys Glu Lys

145

150

155

160

Leu Lys Lys Lys Asp Ser Gln Ile Cys Glu Leu Lys Tyr Asp Lys Gln

165

170

175

Ile Asp Leu Ser Thr Val Asp Leu Lys Lys Leu Arg Val Lys Glu Leu

180

185

190

Lys Lys Ile Leu Asp Asp Trp Gly Glu Thr Cys Lys Gly Cys Ala Glu

195                      200                      205  
 Lys Ser Asp Tyr Ile Arg Lys Ile Asn Glu Leu Met Pro Lys Tyr Ala  
 210                      215                      220  
 Pro Lys Ala Ala Ser Ala Pro Thr Asp Leu  
 225                      230

<210> 31  
 <211> 1860  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <220>  
 <221> CDS  
 <222> (94).. (1266)  
 <400> 31

cgtgaacggt cgttcagag attgcgggcg gctgagacgc cgcctgcctg gcacctagga 60  
 gcgcagcgga gccccgacac cgccgccgcc gcc atg gag tcc gag acc gaa ccc 114

Met Glu Ser Glu Thr Glu Pro

1                      5

gag ccc gtc acg ctc ctg gtg aag agc ccc aac cag cgc cac cgc gac 162

Glu Pro Val Thr Leu Leu Val Lys Ser Pro Asn Gln Arg His Arg Asp

10                      15                      20

ttg gag ctg agt ggc gac cgc ggc tgg agt gtg ggc cac ctc aag gcc 210

Leu Glu Leu Ser Gly Asp Arg Gly Trp Ser Val Gly His Leu Lys Ala

25                      30                      35

cac ctg agc cgc gtc tac ccc gag cgt ccg cgt cca gag gac cag agg 258

His Leu Ser Arg Val Tyr Pro Glu Arg Pro Arg Pro Glu Asp Gln Arg

40                      45                      50                      55

tta att tat tct ggg aag ctg ttg ttg gat cac caa tgt ctc agg gac	306
Leu Ile Tyr Ser Gly Lys Leu Leu Leu Asp His Gln Cys Leu Arg Asp	
60 65 70	
ttg ctt cca aag cag gaa aaa cgg cat gtt ttg cat ctg gtg tgc aat	354
Leu Leu Pro Lys Gln Glu Lys Arg His Val Leu His Leu Val Cys Asn	
75 80 85	
gtg aag agt cct tca aaa atg cca gaa atc aac gcc aag gtg gct gaa	402
Val Lys Ser Pro Ser Lys Met Pro Glu Ile Asn Ala Lys Val Ala Glu	
90 95 100	
tcc aca gag gag cct gct ggt tct aat cgg gga cag tat cct gag gat	450
Ser Thr Glu Glu Pro Ala Gly Ser Asn Arg Gly Gln Tyr Pro Glu Asp	
105 110 115	
tcc tca agt gat ggt tta agg caa agg gaa gtt ctt cgg aac ctt tct	498
Ser Ser Ser Asp Gly Leu Arg Gln Arg Glu Val Leu Arg Asn Leu Ser	
120 125 130 135	
tcc cct gga tgg gaa aac atc tca agg cct gaa gct gcc cag cag gca	546
Ser Pro Gly Trp Glu Asn Ile Ser Arg Pro Glu Ala Ala Gln Gln Ala	
140 145 150	
ttc caa ggc ctg ggt cct ggt ttc tcc ggt tac aca ccc tat ggg tgg	594
Phe Gln Gly Leu Gly Pro Gly Phe Ser Gly Tyr Thr Pro Tyr Gly Trp	
155 160 165	
ctt cag ctt tcc tgg ttc cag cag ata tat gca cga cag tac tac atg	642
Leu Gln Leu Ser Trp Phe Gln Gln Ile Tyr Ala Arg Gln Tyr Tyr Met	
170 175 180	
caa tat tta gca gcc act gct gca tca ggg gct ttt gtt cca cca cca	690
Gln Tyr Leu Ala Ala Thr Ala Ala Ser Gly Ala Phe Val Pro Pro Pro	

185	190	195	
agt gca caa gag ata cct gtg gtc tct gca cct gct cca gcc cct att	738		
Ser Ala Gln Glu Ile Pro Val Val Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ile			
200	205	210	215
cac aac cag ttt cca gct gaa aac cag cct gcc aat cag aat gct gct	786		
His Asn Gln Phe Pro Ala Glu Asn Gln Pro Ala Asn Gln Asn Ala Ala			
220	225	230	
cct caa gtg gtt gtt aat cct gga gcc aat caa aat ttg cgg atg aat	834		
Pro Gln Val Val Val Asn Pro Gly Ala Asn Gln Asn Leu Arg Met Asn			
235	240	245	
gca caa ggt ggc cct att gtg gaa gaa gat gat gaa ata aat cga gat	882		
Ala Gln Gly Gly Pro Ile Val Glu Glu Asp Asp Glu Ile Asn Arg Asp			
250	255	260	
tgg ttg gat tgg acc tat tca gca gct aca ttt tct gtt ttt ctc agt	930		
Trp Leu Asp Trp Thr Tyr Ser Ala Ala Thr Phe Ser Val Phe Leu Ser			
265	270	275	
atc ctc tac ttc tac tcc tcc ctg agc aga ttc ctc atg gtc atg ggg	978		
Ile Leu Tyr Phe Tyr Ser Ser Leu Ser Arg Phe Leu Met Val Met Gly			
280	285	290	295
gcc acc gtt gtt atg tac ctg cat cac gtt ggg tgg ttt cca ttt aga	1026		
Ala Thr Val Val Met Tyr Leu His His Val Gly Trp Phe Pro Phe Arg			
300	305	310	
ccg agg ccg gtt cag aac ttc cca aat gat ggt cct cct cct gac gtt	1074		
Pro Arg Pro Val Gln Asn Phe Pro Asn Asp Gly Pro Pro Pro Asp Val			
315	320	325	
gta aat cag gac ccc aac aat aac tta cag gaa ggc act gat cct gaa	1122		
Val Asn Gln Asp Pro Asn Asn Asn Leu Gln Glu Gly Thr Asp Pro Glu			

330 335 340  
 act gaa gac ccc aac cac ctc cct cca gac agg gat gta cta gat ggc 1170  
 Thr Glu Asp Pro Asn His Leu Pro Pro Asp Arg Asp Val Leu Asp Gly  
 345 350 355  
 gag cag acc agc ccc tcc ttt atg agc aca gca tgg ctt gtc ttc aag 1218  
 Glu Gln Thr Ser Pro Ser Phe Met Ser Thr Ala Trp Leu Val Phe Lys  
 360 365 370 375  
 act ttc ttt gcc tct ctt ctt cca gaa ggc ccc cca gcc atc gca aac 1266  
 Thr Phe Phe Ala Ser Leu Leu Pro Glu Gly Pro Pro Ala Ile Ala Asn  
 380 385 390  
 tgaagggtgtt tgtgctgtag ctgttggagg ctttgacagg aatggactgg atcacctgac 1326  
 tccagctaga ttgcctctcc tggacatggc aatgatgagt ttttaaaaaa cagtgtggat 1386  
 gatgatatgc ttttgtgagc aagcaaaagc agaaacgtga agccgtgata caaatlggtg 1446  
 aacaaaaaat gcccaaggct tctcatgtgt ttattctgaa gagctttaat atatactcta 1506  
 tgtagtttaa taagcactgt acgtagaagg ccttaggtgt tgcatgtcta tgcttgagga 1566  
 acttttccaa atgtgtgtgt ctgcatgtgt gtttgtacat agaagtcata gatgcagaag 1626  
 tggttctgct ggtaagattt gattcctgtt ggaatgttta aattacacta agtgtactac 1686  
 tttatataat caatgaaatt gctagacatg ttttagcagg acttttctag gaaagactta 1746  
 tgtataatlg ctttttaaaa tgcagtgctt tacttttaac taagggaac tttgcggagg 1806  
 tgaaaacctt tgcitgggtt tctgttcaat aaagttttac tatgaatgac cctg 1860

&lt;210&gt; 32

&lt;211&gt; 391

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 32

Met Glu Ser Glu Thr Glu Pro Glu Pro Val Thr Leu Leu Val Lys Ser

1	5	10	15
Pro Asn Gln Arg His Arg Asp Leu Glu Leu Ser Gly Asp Arg Gly Trp			
20	25	30	
Ser Val Gly His Leu Lys Ala His Leu Ser Arg Val Tyr Pro Glu Arg			
35	40	45	
Pro Arg Pro Glu Asp Gln Arg Leu Ile Tyr Ser Gly Lys Leu Leu Leu			
50	55	60	
Asp His Gln Cys Leu Arg Asp Leu Leu Pro Lys Gln Glu Lys Arg His			
65	70	75	80
Val Leu His Leu Val Cys Asn Val Lys Ser Pro Ser Lys Met Pro Glu			
85	90	95	
Ile Asn Ala Lys Val Ala Glu Ser Thr Glu Glu Pro Ala Gly Ser Asn			
100	105	110	
Arg Gly Gln Tyr Pro Glu Asp Ser Ser Ser Asp Gly Leu Arg Gln Arg			
115	120	125	
Glu Val Leu Arg Asn Leu Ser Ser Pro Gly Trp Glu Asn Ile Ser Arg			
130	135	140	
Pro Glu Ala Ala Gln Gln Ala Phe Gln Gly Leu Gly Pro Gly Phe Ser			
145	150	155	160
Gly Tyr Thr Pro Tyr Gly Trp Leu Gln Leu Ser Trp Phe Gln Gln Ile			
165	170	175	
Tyr Ala Arg Gln Tyr Tyr Met Gln Tyr Leu Ala Ala Thr Ala Ala Ser			
180	185	190	
Gly Ala Phe Val Pro Pro Pro Ser Ala Gln Glu Ile Pro Val Val Ser			
195	200	205	
Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ile His Asn Gln Phe Pro Ala Glu Asn Gln			

210 215 220  
Pro Ala Asn Gln Asn Ala Ala Pro Gln Val Val Val Asn Pro Gly Ala  
225 230 235 240  
Asn Gln Asn Leu Arg Met Asn Ala Gln Gly Gly Pro Ile Val Glu Glu  
245 250 255  
Asp Asp Glu Ile Asn Arg Asp Trp Leu Asp Trp Thr Tyr Ser Ala Ala  
260 265 270  
Thr Phe Ser Val Phe Leu Ser Ile Leu Tyr Phe Tyr Ser Ser Leu Ser  
275 280 285  
Arg Phe Leu Met Val Met Gly Ala Thr Val Val Met Tyr Leu His His  
290 295 300  
Val Gly Trp Phe Pro Phe Arg Pro Arg Pro Val Gln Asn Phe Pro Asn  
305 310 315 320  
Asp Gly Pro Pro Pro Asp Val Val Asn Gln Asp Pro Asn Asn Asn Leu  
325 330 335  
Gln Glu Gly Thr Asp Pro Glu Thr Glu Asp Pro Asn His Leu Pro Pro  
340 345 350  
Asp Arg Asp Val Leu Asp Gly Glu Gln Thr Ser Pro Ser Phe Met Ser  
355 360 365  
Thr Ala Trp Leu Val Phe Lys Thr Phe Phe Ala Ser Leu Leu Pro Glu  
370 375 380  
Gly Pro Pro Ala Ile Ala Asn  
385 390

&lt;210&gt; 33

&lt;211&gt; 4067

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (812).. (1138)

&lt;400&gt; 33

ctigaatctt ggggcaggaa ctcaaaaaac ttccagcccg ggcagcgcgc gcttgggtgca 60  
 agactcagga gctagcagcc cgccccctc cgactctccg gtgccgcgcg tgccctctcc 120  
 cgccacccta ggaggcgcgg tgcacccac tactctgtcc tctgctgtg ctccgtgccc 180  
 gacctatcc cggcggagtc tccccatcct ccttggcttt cgcactgccc aaggcacitt 240  
 caatctcaat ctctctctc tctctctc tctctctg tctctctc tctctctc 300  
 tctctctc gcagggggg gggaagagga ggaggaattc ttccccgc taacatttca 360  
 agggacaaa ttactccaa gtctcttccc ttccaagcc gcttccgaag tgcctccggt 420  
 gcccgaact cctgatccca accgcgaga ggagcctctg cgacctaaa gccctctctc 480  
 ctctccctc gcttccctc tctcttgt accctccct ccaccgcc cctccctcc 540  
 ggcaccacc caccgcgc gccgccacc gcagcgcctc ctctctct cctctctc 600  
 cctctctc ttttggcag ccgtggacg tccggtgtg atggtggcag cggcggcagc 660  
 ctaagcaaca gcagccctc cagcccgcca gctcgcctc gcccgcgcg cgtccccagc 720  
 cctatcact catctccga aaggtgctgg gcagctccg ggcggtcag gcgaagcggc 780  
 tgcagcgcg gtagcggcg cgggaggcag g atg agc gca cgc ggt gag ggc 832

Met Ser Ala Arg Gly Glu Gly

1

5

gcg ggg cag ccg tcc act tca gcc cag gga caa cct gcc gcc cca gcg 880

Ala Gly Gln Pro Ser Thr Ser Ala Gln Gly Gln Pro Ala Ala Pro Ala

10

15

20

cct cag aag aga gga cgc ggc cgc ccc agg aag cag cag caa gaa cca 928

Pro Gln Lys Arg Gly Arg Gly Arg Pro Arg Lys Gln Gln Gln Glu Pro

25

30

35



acc ggt gag ccc tct cct aag aga ccc agg gga aga ccc aaa ggc agc 976  
 Thr Gly Glu Pro Ser Pro Lys Arg Pro Arg Gly Arg Pro Lys Gly Ser  
 40 45 50 55  
 aaa aac aag agt ccc tct aaa gca gct caa aag aaa gca gaa gcc act 1024  
 Lys Asn Lys Ser Pro Ser Lys Ala Ala Gln Lys Lys Ala Glu Ala Thr  
 60 65 70  
 gga gaa aaa cgg cca aga ggc aga cct agg aaa tgg cca caa caa gtt 1072  
 Gly Glu Lys Arg Pro Arg Gly Arg Pro Arg Lys Trp Pro Gln Gln Val  
 75 80 85  
 gtt cag aag aag cct gct cag gag gaa act gaa gag aca tcc tca caa 1120  
 Val Gln Lys Lys Pro Ala Gln Glu Glu Thr Glu Glu Thr Ser Ser Gln  
 90 95 100  
 gag tct gcc gaa gag gac tagggggcgc aacgttcgat ttctacctca 1168  
 Glu Ser Ala Glu Glu Asp  
 105  
 gcagcagttg gatcttttga agggagaaga cactgcagtg accacttatt ctgtattgcc 1228  
 atggcttttc cactttcatc tggggtgggg tggggtgggg tgggggaggg gggggtgggg 1288  
 tggggagaaa tcacataacc ttaaaaagga ctatattaat cactttcttt gtaatccctt 1348  
 cacagtccca ggtttagtga aaaactgctg taaacacagg ggacacagct taacaatgca 1408  
 acttttaatt actgttttct tttttcttaa cctactaata gtttgttgat ctgataagca 1468  
 agagtgggcg ggtgagaaaa accgaattgg gtttagtcaa tcaactgcact gcatgcaaac 1528  
 aagaaacgtg tcacacttgt gacgtcgggc attcatatag gaagaacgcg gtgtgtaaca 1588  
 ctgtgtacac ctcaaatacc accccaaccc actccctgta gtgaatccic tgtttagaac 1648  
 accaaagata aggactagat actactttct ctttttcgta taactctgta gacacttact 1708  
 tgatgatttt taacttttta tttctaaatg agacgaaatg ctgalgtatc ctltcattca 1768  
 gctaacaaac tagaaaaggt tatgttcatt tttcaaaaag ggaagtaagc aaacaaatat 1828

tgccaactct tctatattatg gatatacacac atatcagcag gagtaataaa ttactacaca 1888  
gcacttggtt lcaggacaac acttcatttt caggaaatct acttcctaca gagccaaaat 1948  
gccattlagc aataaataac acttgtcagc ctacagagcat ttaaggaaac tagacaagta 2008  
aaattalcct ctttgtaatt taatgaaaag gtacaacaga ataatgcatg atgaactcac 2068  
ctaattatga ggtgggagga gcgaaatcta aatttccttt gctatagtta tacatcaatt 2128  
taaaaagcaa aaaaaaaaag gggggggcaa tctctctctg tctcttctc tctctctc 2188  
cctctccctc tctctttca tgtgtatcag ttccatgaa agacctgaat accacttacc 2248  
tcaaattaag catagtgtt acttcaagta atacgttttg acataagatg gttgaccaag 2308  
gtgcttttct tcggcttgag ttccacctct ctccattcaa actgcacttt tagccagaga 2368  
tgcaatatat cccactact caatactacc tctgaatgtt acaacgaatt tacagtctag 2428  
tacttattac atgcigtat acacaagcaa tgaagaaaa aaacttactg ggtagggtgat 2488  
tctaatac tgcagttctt ttgtacact taattacagt taaagaagca atctccttac 2548  
tgtgtttcag calgactatg ttttttcta tgtttttta attaaaaatt tttaaaatac 2608  
ttgtttcagc tctctgcta gatttctaca ttaactigaa aatttttta ccaagtcgt 2668  
cctaggttct taaggataat ttccctcaat cactacac atcacacaag atttgactgt 2728  
aatattttaa tattaccctc caagtcgta cctcaaaiga attctttaag gagatggact 2788  
aatlgacttg caaagacct cctccagact taaaaggaa tgaactgtt acttgcagca 2848  
ttcatttggt tttcaatgt ttgaaatagt tcaactgca gctaacccta gtcaaaacta 2908  
ttttgtaaa agacattga tagaaaggaa cagttttta catactttg caaataagi 2968  
aaataataaa taaaataaag ccaacctta aagaactga agctttagt gtgagatgca 3028  
acaagccctg cttttgcata atgcaatcaa aaatatgtt tttaagatt agttgaatat 3088  
aagaaaatgc ttgacaaata tttcatgta tttaacaca atgtgatttt tgaatatgt 3148  
ctcaaccaga ttattttta acgttctta ttagagttt ttaagccttt ctctcctagt 3208  
gagtgtcgt actttttaac atgttattat caactgggc aggaggtagt ttctatgac 3268  
ggctttgtc agtatggctt ttagtactga agccaatga aactcaaac catctctctt 3328  
ccagctgctt caggaggta gtttcaaagg ccacatact ctctgagact ggcagatgc 3388  
tcactgtgt gaatcaccaa aggagctatg gagagaatta aaactcaaca ttactgttaa 3448

ctgtgcgta aataagcaaa taaacagtgg ctcataaaaa taaaagtcgc attccatata 3508  
 tttagatggg ccttttagaa acctcattgg ccagctcata aaatggaagc aattgctcat 3568  
 gtggccaaa catggcgcac cgagtattt ccatctctgg taaagttaca cttttaattc 3628  
 ctgtatgttg tacaatcaaa acacactact acctcttaag tcccagtata cctcattttt 3688  
 cataclgaaa aaaaaagctt gtggccaatg gaacagtaag aacatcataa aatttttata 3748  
 tatatagttt atttttgtgg gagataaatt ttataggact gttctttgct gttgttggc 3808  
 gcagclacat aagactggac atttaacttt tctaccattt ctgcaagtta ggtatgtttg 3868  
 caggagaaaa gtatcaagac gtttaactgc agttgacttt ctccctgttc ctttgagtgt 3928  
 cttctaactt tattctttgt tctttatgta gaattgctgt clatgattgt actttgaatc 3988  
 gcttgcttgt tgaaaatatt tctctagtgt attatcactg tctgttcctgc acaataaaca 4048  
 taacagcctc tgtgatccc 4067

<210> 34

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 34

Met Ser Ala Arg Gly Glu Gly Ala Gly Gln Pro Ser Thr Ser Ala Gln

1 5 10 15

Gly Gln Pro Ala Ala Pro Ala Pro Gln Lys Arg Gly Arg Gly Arg Pro

20 25 30

Arg Lys Gln Gln Gln Glu Pro Thr Gly Glu Pro Ser Pro Lys Arg Pro

35 40 45

Arg Gly Arg Pro Lys Gly Ser Lys Asn Lys Ser Pro Ser Lys Ala Ala

50 55 60

Gln Lys Lys Ala Glu Ala Thr Gly Glu Lys Arg Pro Arg Gly Arg Pro

65 70 75 80

Arg Lys Trp Pro Gln Gln Val Val Gln Lys Lys Pro Ala Gln Glu Glu

85

90

95

Thr Glu Glu Thr Ser Ser Gln Glu Ser Ala Glu Glu Asp

100

105

&lt;210&gt; 35

&lt;211&gt; 4228

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (148).. (1032)

&lt;400&gt; 35

ggcgcagtag cagcgagcag cagagtccgc acgctccggc gaggggcaga agagcgcgag 60

ggagcgcggg gcagcagaag cgagagccga gcgcggaccc agccaggacc cacagccctc 120

cccagctgcc caggaagagc cccagcc atg gaa cac cag ctc ctg tgc tgc gaa 174

Met Glu His Gln Leu Leu Cys Cys Glu

1

5

gtg gaa acc atc cgc cgc gcg tac ccc gat gcc aac ctc ctc aac gac 222

Val Glu Thr Ile Arg Arg Ala Tyr Pro Asp Ala Asn Leu Leu Asn Asp

10

15

20

25

cgg gtg ctg cgg gcc atg ctg aag gcg gag gag acc tgc gcg ccc tcg 270

Arg Val Leu Arg Ala Met Leu Lys Ala Glu Glu Thr Cys Ala Pro Ser

30

35

40

gtg tcc tac ttc aaa tgt gtg cag aag gag gtc ctg ccg tcc atg cgg 318

Val Ser Tyr Phe Lys Cys Val Gln Lys Glu Val Leu Pro Ser Met Arg

45

50

55

aag atc gtc gcc acc tgg atg ctg gag gtc tgc gag gaa cag aag tgc	366
Lys Ile Val Ala Thr Trp Met Leu Glu Val Cys Glu Glu Gln Lys Cys	
60 65 70	
gag gag gag gtc ttc ccg ctg gcc atg aac tac ctg gac cgc ttc ctg	414
Glu Glu Glu Val Phe Pro Leu Ala Met Asn Tyr Leu Asp Arg Phe Leu	
75 80 85	
tgc ctg gag ccc gtg aaa aag agc cgc ctg cag ctg ctg ggg gcc act	462
Ser Leu Glu Pro Val Lys Lys Ser Arg Leu Gln Leu Leu Gly Ala Thr	
90 95 100 105	
tgc atg ttc gtg gcc tct aag atg aag gag acc atc ccc ctg acg gcc	510
Cys Met Phe Val Ala Ser Lys Met Lys Glu Thr Ile Pro Leu Thr Ala	
110 115 120	
gag aag ctg tgc atc tac acc gac aac tcc atc cgg ccc gag gag ctg	558
Glu Lys Leu Cys Ile Tyr Thr Asp Asn Ser Ile Arg Pro Glu Glu Leu	
125 130 135	
ctg caa atg gag ctg ctc ctg gtg aac aag ctc aag tgg aac ctg gcc	606
Leu Gln Met Glu Leu Leu Leu Val Asn Lys Leu Lys Trp Asn Leu Ala	
140 145 150	
gca atg acc ccg cac gat ttc att gaa cac ttc ctc tcc aaa atg cca	654
Ala Met Thr Pro His Asp Phe Ile Glu His Phe Leu Ser Lys Met Pro	
155 160 165	
gag gcg gag gag aac aaa cag atc atc cgc aaa cac gcg cag acc ttc	702
Glu Ala Glu Glu Asn Lys Gln Ile Ile Arg Lys His Ala Gln Thr Phe	
170 175 180 185	
gtt gcc ctc tgt gcc aca gat gtg aag ttc att tcc aat ccg ccc tcc	750
Val Ala Leu Cys Ala Thr Asp Val Lys Phe Ile Ser Asn Pro Pro Ser	

190	195	200	
atg glg gca gcg ggg agc gtg gtg gcc gca gtg caa ggc ctg aac ctg			798
Met Val Ala Ala Gly Ser Val Val Ala Ala Val Gln Gly Leu Asn Leu			
205	210	215	
agg agc ccc aac aac ttc ctg tcc tac tac cgc ctc aca cgc ttc ctc			846
Arg Ser Pro Asn Asn Phe Leu Ser Tyr Tyr Arg Leu Thr Arg Phe Leu			
220	225	230	
tcc aga gtg atc aag tgt gac cca gac tgc ctc cgg gcc tgc cag gag			894
Ser Arg Val Ile Lys Cys Asp Pro Asp Cys Leu Arg Ala Cys Gln Glu			
235	240	245	
cag atc gaa gcc ctg ctg gag tca agc ctg cgc cag gcc cag cag aac			942
Gln Ile Glu Ala Leu Leu Glu Ser Ser Leu Arg Gln Ala Gln Gln Asn			
250	255	260	265
atg gac ccc aag gcc gcc gag gag gag gaa gag gag gag gag gag gtg			990
Met Asp Pro Lys Ala Ala Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Val			
270	275	280	
gac ctg gct tgc aca ccc acc gac gtg cgg gac gtg gac atc			1032
Asp Leu Ala Cys Thr Pro Thr Asp Val Arg Asp Val Asp Ile			
285	290	295	
tgagggcgcc aggagggcgg gcgccaccgc caccgcagc gagggcggag ccggccccag			1092
glgtccact gacagtcct cctctccgga gcattttgat accagaaggg aaagcttcat			1152
tctcttggtt gttggttggtt ttttctttg ctctttcccc ctccatctc tgacttaagc			1212
aaaagaaaaa gattacccaa aaactgtcct taaaagagag agagagaaaa aaaaaatagt			1272
atttgataa cctgagcgg tgggggagga gggttgct acagatgata gaggatttta			1332
taccccaata atcaactcgt ttttatatta atgtactgt tctctgttg taagaatagg			1392
cattaacaca aaggaggcgt ctcgggagag gattaggttc catcctttac gtgtttaaaa			1452
aaaagcataa aaacatttta aaaacataga aaatlcagc aaaccatttt taaagtagaa			1512

gagggtttta ggtagaaaaa catattcttg tgcctttcct gataaagcac agctgtagtg 1572  
gggttctagg catctctgia ctttgcttgc tcataigcat gtagtcactt tataagtcat 1632  
tgtatgttat tatattccgt aggtagatgt glaacctctt cacccttattc atggctgaag 1692  
tcacctcttg gttacagtag cgtagcgttg ccggttgcat gtcctttgcg ccgtgacca 1752  
ccacccaac aaaccatcca gtgacaaacc atccagtga ggtttgtcgg gcaccagcca 1812  
gcgtagcagg gtcgggaaag gccacctgtc ccactctac gatacgctac tataaagaga 1872  
agacgaaata gtgacataat atattctatt ttataactct tcctattttt gtagtgacct 1932  
gtttatgaga tgcgtgtttt ctaccaacg gccctgcagc cagctcacgt ccaggttcaa 1992  
cccacagcta ctgggttgtt gttctcttc atattctaaa accattccat ttccaagcac 2052  
tttcagtcga atagggttag gaaatagcgc tgtttttgtt gtgtgtgcag ggagggcagt 2112  
tttctaattg aatggtttg gaataccat gtacttgtt gcaagcagga ctttgaggca 2172  
agltgtggcc actgtgttg cagtggaggt ggggtgttg ggaggctcg tgcagtcga 2232  
gaagaaaaag gttgcattc tcacattgcc aggatgataa gtcccttcc tttctttta 2292  
agaagtigaa gtttaggaat ctttggtgc caactgggt ttgaaagtag ggacctcaga 2352  
ggttacctt gagaacaggt ggtttttaag ggttaactta gatgtttcac accggaaggt 2412  
ttttaaacac taaaatatat aatttatagt taaggctaaa aagtatattt attgcagagg 2472  
atgttcataa ggccagtatg attataaat gcaatctccc ctgatttaa acacacagat 2532  
acacacacac acacacacac acacacaaac cttctgcctt tgatgttaca gatttaatac 2592  
agtttatatt taaagataga tccctttata ggtgagaaaa aaacaatctg gaagaaaaaa 2652  
accacacaaa gacattgatt cagcctgttt ggcgtttccc agagtcactt gattggacag 2712  
gcatgggtgc aaggaaaatt aggttactca acctagttc ggttccgatg aattcttatt 2772  
ccctgccctt tcttttaaaa aacttagtga caaatagac aattgcaca tcttggtat 2832  
gtaattcttg taatttttat ttaggaagtg ttgaaggag gtggcaagag tgtggaggct 2892  
gacgtgtgag ggaggacagg cgggaggagg tgtgaggagg aggtcccgga ggggaagggg 2952  
cgggtcccac accggggaca ggccgcagct ccatcttctt attgcgtgc taccgttgac 3012  
ttccaggcac ggtttgaaa tattcacatc gctctgtgt atctctttca cattgtttgc 3072

tgcattgga ggaicagttt ttgttttac aatgcatat actgcatgt actagtttta 3132  
 gttttctctt agaacattgt attacagatg ccttttttgt agtttttttt tttttatgt 3192  
 gatcaatttt gacttaatgt gattactgct ctattccaaa aaggttgctg tttcacaata 3252  
 cctcatgcit cacttagcca tggtaggacc agcgggcagg ttctgcctgc tttagcgggc 3312  
 agacacgcgg gcgcgatccc acacaggctg gcggggggccg gccccgaggc cgcgtgcgtg 3372  
 agaaccgcgc cgggtgtccc agagaccagg ctgtgtccct ctctcttcc ctgcgcctgt 3432  
 gatgctgggc acttcatctg atcgggggcg tagcatcata gtagtttta cagctgtgtt 3492  
 atwctttgcg tgtagctatg gaagttgcat aattattatt attattatta taacaagtgt 3552  
 gtcttacgtg ccaccacggc gtgtaccig taggactctc attcgggatg attggaatag 3612  
 ctcttggaat ttgtcaagt tttaggtatg ttlaatctgt tatgtactag tgtctgttt 3672  
 gttattgttt tgttaattac accataatgc taatttaaag agactccaaa tctcaatgaa 3732  
 gccagctcac agtgcigtgt gccccggica cctagcaagc tgccgaacca aaagaatttg 3792  
 caccctgcig cgggcccacg tggttggggc cctgccctgg cagggtcatc ctgtgctcgg 3852  
 aggccatctc gggcacaggc ccacccgcc ccacccctcc agaacacggc tcacgccttac 3912  
 ctcaaccatc ctggctgcgg cgtctgtctg aaccacgcgg gggccttgag ggacgccttg 3972  
 tctgtcgtga tggggcaagg gcacaagtc lggatgttgt gtgtctcgag aggccaaagg 4032  
 ctggtggcaa gtgcacgggg cacacggag tctgtcctgt gacgcgcaag tctgagggtc 4092  
 tgggcggcgg gcggctgggt ctgtgcattt ctggtgtcac cgcggcgctt cccagcacca 4152  
 acatgtaacc ggcatgtttc cagcagaaga caaaaagaca aacatgaaag tctagaaata 4212  
 aaactggtaa aacccc 4228

&lt;210&gt; 36

&lt;211&gt; 295

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 36

Met Glu His Gln Leu Leu Cys Cys Glu Val Glu Thr Ile Arg Arg Ala



1	5	10	15
Tyr Pro Asp Ala Asn Leu Leu Asn Asp Arg Val Leu Arg Ala Met Leu			
20	25	30	
Lys Ala Glu Glu Thr Cys Ala Pro Ser Val Ser Tyr Phe Lys Cys Val			
35	40	45	
Gln Lys Glu Val Leu Pro Ser Met Arg Lys Ile Val Ala Thr Trp Met			
50	55	60	
Leu Glu Val Cys Glu Glu Gln Lys Cys Glu Glu Glu Val Phe Pro Leu			
65	70	75	80
Ala Met Asn Tyr Leu Asp Arg Phe Leu Ser Leu Glu Pro Val Lys Lys			
85	90	95	
Ser Arg Leu Gln Leu Leu Gly Ala Thr Cys Met Phe Val Ala Ser Lys			
100	105	110	
Met Lys Glu Thr Ile Pro Leu Thr Ala Glu Lys Leu Cys Ile Tyr Thr			
115	120	125	
Asp Asn Ser Ile Arg Pro Glu Glu Leu Leu Gln Met Glu Leu Leu Leu			
130	135	140	
Val Asn Lys Leu Lys Trp Asn Leu Ala Ala Met Thr Pro His Asp Phe			
145	150	155	160
Ile Glu His Phe Leu Ser Lys Met Pro Glu Ala Glu Glu Asn Lys Gln			
165	170	175	
Ile Ile Arg Lys His Ala Gln Thr Phe Val Ala Leu Cys Ala Thr Asp			
180	185	190	
Val Lys Phe Ile Ser Asn Pro Pro Ser Met Val Ala Ala Gly Ser Val			
195	200	205	
Val Ala Ala Val Gln Gly Leu Asn Leu Arg Ser Pro Asn Asn Phe Leu			
210	215	220	

Ser Tyr Tyr Arg Leu Thr Arg Phe Leu Ser Arg Val Ile Lys Cys Asp

225

230

235

240

Pro Asp Cys Leu Arg Ala Cys Gln Glu Gln Ile Glu Ala Leu Leu Glu

245

250

255

Ser Ser Leu Arg Gln Ala Gln Gln Asn Met Asp Pro Lys Ala Ala Glu

260

265

270

Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Val Asp Leu Ala Cys Thr Pro Thr

275

280

285

Asp Val Arg Asp Val Asp Ile

290

295

&lt;210&gt; 37

&lt;211&gt; 5007

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (436).. (3402)

&lt;400&gt; 37

ggggcgcccc cgggccggag ccggggcggg ggccggggcc taggcgcgcg gacctgcgag 60  
 cggacccgag aggcggcggc ggcgcagcgg aacggcagag cgggccggag gcggccgagg 120  
 cgccccggcg aggcaccgt gccccccctc tgccaggaac ctggggcct tgtgtgtgac 180  
 caggacctgg tggcccccg gcggtggcag agccccctgc ccaagctgct tctgcccgc 240  
 acctctgac aagtcctag aggatgtgt gtgccagccc tcggtccagt gcccgctcct 300  
 gagctgactc ctgctgggcc ccgacagctt gccgtgttct ctgtgcctgt agctccctgg 360  
 ttggatagct gccgccggg agaggtagcc cgggcgcctt gctagggtga aggccctgc 420  
 cctcggcccc ggatc atg aaa ggc ctc ggt gac agc cgc ccc cgc cac ctc 471

Met Lys Gly Leu Gly Asp Ser Arg Pro Arg His Leu

1 5 10

tcc gac agc cta gac cca ccc cac gag ccc ctg ttt gca ggg acc gac 519

Ser Asp Ser Leu Asp Pro Pro His Glu Pro Leu Phe Ala Gly Thr Asp

15 20 25

cgc aac ccc tac ctg ctg tgc ccc acg gag gcc ttc gcc cgc gag gcc 567

Arg Asn Pro Tyr Leu Leu Ser Pro Thr Glu Ala Phe Ala Arg Glu Ala

30 35 40

cgc ttc ccc ggg cag aac acc ctg cca gga gat ggc ctc ttt ccc ctc 615

Arg Phe Pro Gly Gln Asn Thr Leu Pro Gly Asp Gly Leu Phe Pro Leu

45 50 55 60

aac aac cag ctg ccc ccg ccc agc agc acc ttt ccc cgc atc cac tac 663

Asn Asn Gln Leu Pro Pro Pro Ser Ser Thr Phe Pro Arg Ile His Tyr

65 70 75

aac tcc cac ttc gag gtg cca gag gag agc ccc ttc ccc agc cat gcc 711

Asn Ser His Phe Glu Val Pro Glu Glu Ser Pro Phe Pro Ser His Ala

80 85 90

caa gcc acc aag atc aac cgg ctg ccc gcc aac ctc ctg gac cag ttt 759

Gln Ala Thr Lys Ile Asn Arg Leu Pro Ala Asn Leu Leu Asp Gln Phe

95 100 105

gag aag cag ctg ccc atc cac cgt gat ggc ttc agc acc ctc caa ttt 807

Glu Lys Gln Leu Pro Ile His Arg Asp Gly Phe Ser Thr Leu Gln Phe

110 115 120

ccc cgt ggc gag gcc aag gcc cgt ggt gag agc cct ggc cgc atc cgc 855

Pro Arg Gly Glu Ala Lys Ala Arg Gly Glu Ser Pro Gly Arg Ile Arg

125 130 135 140

cac ctg gtc cac tca gtc cag cgg ctt ttc ttc acc aag gca ccc tca 903  
 His Leu Val His Ser Val Gln Arg Leu Phe Phe Thr Lys Ala Pro Ser  
 145 150 155  
 ctg gag ggc aca gcg ggc aag gtc ggt ggc aat ggc agc aag aag ggt 951  
 Leu Glu Gly Thr Ala Gly Lys Val Gly Gly Asn Gly Ser Lys Lys Gly  
 160 165 170  
 ggc atg gag gac ggc aag ggc cgg agg gcc aaa agc aag gag cgg gcc 999  
 Gly Met Glu Asp Gly Lys Gly Arg Arg Ala Lys Ser Lys Glu Arg Ala  
 175 180 185  
 aag gct ggg gag ccc aaa cgg cgc agc cgc tcc aac atc tca ggc tgg 1047  
 Lys Ala Gly Glu Pro Lys Arg Arg Ser Arg Ser Asn Ile Ser Gly Trp  
 190 195 200  
 tgg agc tcc gat gac aac ttg gac ggc gag gcc ggc gcc ttc cgc agc 1095  
 Trp Ser Ser Asp Asp Asn Leu Asp Gly Glu Ala Gly Ala Phe Arg Ser  
 205 210 215 220  
 agt ggc cca gcc tct ggg ctg atg ata cta ggc cgc cag gca gaa cgc 1143  
 Ser Gly Pro Ala Ser Gly Leu Met Ile Leu Gly Arg Gln Ala Glu Arg  
 225 230 235  
 agc cag cca cgc tac ttc atg cac gcc tac aac acc atc agt ggg cac 1191  
 Ser Gln Pro Arg Tyr Phe Met His Ala Tyr Asn Thr Ile Ser Gly His  
 240 245 250  
 atg ctc aaa acc acc aag aac aac act act gag ctg act gcc cca cca 1239  
 Met Leu Lys Thr Thr Lys Asn Asn Thr Thr Glu Leu Thr Ala Pro Pro  
 255 260 265  
 ccc ccg ccc gca ccc cca gcc acc tgc ccc agc ctt ggg gtg ggc act 1287  
 Pro Pro Pro Ala Pro Pro Ala Thr Cys Pro Ser Leu Gly Val Gly Thr  
 270 275 280

gac acc aac tac gtc aaa cgg ggc tcc tgg tcc act ctg acc ctc agc 1335  
 Asp Thr Asn Tyr Val Lys Arg Gly Ser Trp Ser Thr Leu Thr Leu Ser  
 285 290 295 300  
 cac gcc cac gag gtc tgc cag aag acc tca gcc acc ttg gat aag agc 1383  
 His Ala His Glu Val Cys Gln Lys Thr Ser Ala Thr Leu Asp Lys Ser  
 305 310 315  
 ctg ctc aag tcc aaa tcc tgc cac cag ggt cta gcc tac cat tac ctg 1431  
 Leu Leu Lys Ser Lys Ser Cys His Gln Gly Leu Ala Tyr His Tyr Leu  
 320 325 330  
 cag gtg ccc ggc ggc ggc gag tgg agc acc acg ctg ctg tcc cca 1479  
 Gln Val Pro Gly Gly Gly Gly Glu Trp Ser Thr Thr Leu Leu Ser Pro  
 335 340 345  
 cgc gag acg gat gcc gcg gcc gag ggc cct atc ccg tgc cgg cgc atg 1527  
 Arg Glu Thr Asp Ala Ala Ala Glu Gly Pro Ile Pro Cys Arg Arg Met  
 350 355 360  
 cgc agc ggc agc tac atc aag gcc atg ggc gac gag gac agc gac gag 1575  
 Arg Ser Gly Ser Tyr Ile Lys Ala Met Gly Asp Glu Asp Ser Asp Glu  
 365 370 375 380  
 tcc ggc ggc agc ccc aag ccc tca ccc aag acc gcg gcg cgg cgc cag 1623  
 Ser Gly Gly Ser Pro Lys Pro Ser Pro Lys Thr Ala Ala Arg Arg Gln  
 385 390 395  
 agc tat ctg agg gcc acg cag cag tcg ctg gga gag cag agc aac ccc 1671  
 Ser Tyr Leu Arg Ala Thr Gln Gln Ser Leu Gly Glu Gln Ser Asn Pro  
 400 405 410  
 cgc agg agt ctg gac cgc ctg gat tca gtg gac atg ctg ctg ccc tcc 1719  
 Arg Arg Ser Leu Asp Arg Leu Asp Ser Val Asp Met Leu Leu Pro Ser

415	420	425	
aag tgt ccg agc tgg gaa gag gac tac acc ccc gtc agc gac agc ctc			1767
Lys Cys Pro Ser Trp Glu Glu Asp Tyr Thr Pro Val Ser Asp Ser Leu			
430	435	440	
aac gac tcc agc tgc atc agc cag att ttt gga cag gcc tcc ctg atc			1815
Asn Asp Ser Ser Cys Ile Ser Gln Ile Phe Gly Gln Ala Ser Leu Ile			
445	450	455	460
ccc cag ttg ttt ggc cat gag cag cag gta cgg gag gca gag ctg agt			1863
Pro Gln Leu Phe Gly His Glu Gln Gln Val Arg Glu Ala Glu Leu Ser			
465	470	475	
gac cag tat gag gcg gcc tgc gag tca gcc tgc agt gaa gcg gag tcc			1911
Asp Gln Tyr Glu Ala Ala Cys Glu Ser Ala Cys Ser Glu Ala Glu Ser			
480	485	490	
aca gcg gca gag acg ctt gac ttg cca ctg ccc agc tac ttc cgc tcc			1959
Thr Ala Ala Glu Thr Leu Asp Leu Pro Leu Pro Ser Tyr Phe Arg Ser			
495	500	505	
cgc agc cac agc tac ctg cgt gcc atc cag gca ggc tgc tcg cag gag			2007
Arg Ser His Ser Tyr Leu Arg Ala Ile Gln Ala Gly Cys Ser Gln Glu			
510	515	520	
gag gac agt gtc tcc ctg cag tcc ctc tcc cca ccg ccc agt acc ggc			2055
Glu Asp Ser Val Ser Leu Gln Ser Leu Ser Pro Pro Pro Ser Thr Gly			
525	530	535	540
agc ctc agc aat agt cgc acg ctt ccg agt tca tca tgc cta gtg gcg			2103
Ser Leu Ser Asn Ser Arg Thr Leu Pro Ser Ser Ser Cys Leu Val Ala			
545	550	555	
tat aag aag acc ccg cca ccg gtc cct cca cgc acc act tca aag ccg			2151
Tyr Lys Lys Thr Pro Pro Pro Val Pro Pro Arg Thr Thr Ser Lys Pro			

560	565	570	
ttc atc tca gtc aca gtc cag agc agt act gag tct gcc cag gac acc	2199		
Phe Ile Ser Val Thr Val Gln Ser Ser Thr Glu Ser Ala Gln Asp Thr			
575	580	585	
tac ctg gac agc cag gac cac aag agc gag gtg act agc cag tcg ggc	2247		
Tyr Leu Asp Ser Gln Asp His Lys Ser Glu Val Thr Ser Gln Ser Gly			
590	595	600	
ctg agc aac tcg tcg gac agc ctg gac agc agt acc cga ccg ccc agc	2295		
Leu Ser Asn Ser Ser Asp Ser Leu Asp Ser Ser Thr Arg Pro Pro Ser			
605	610	615	620
gtg aca cgg ggt gga gtc gcc cca gcc cct gag gcc cca gag cca ccc	2343		
Val Thr Arg Gly Gly Val Ala Pro Ala Pro Glu Ala Pro Glu Pro Pro			
625	630	635	
cca aaa cat gca gct ctg aaa agt gaa caa ggg acg ctg acc agc tct	2391		
Pro Lys His Ala Ala Leu Lys Ser Glu Gln Gly Thr Leu Thr Ser Ser			
640	645	650	
gag tcc cac ccc gag gcc gcc ccc aaa agg aaa ctg tca tcg ata gga	2439		
Glu Ser His Pro Glu Ala Ala Pro Lys Arg Lys Leu Ser Ser Ile Gly			
655	660	665	
ata caa gag agg act aga agg aac ggt tcc cac ctc tcg gag gac aac	2487		
Ile Gln Glu Arg Thr Arg Arg Asn Gly Ser His Leu Ser Glu Asp Asn			
670	675	680	
gga ccc aaa gcg atc gat gtg atg gca ccc tcc tca gaa agc agc gtc	2535		
Gly Pro Lys Ala Ile Asp Val Met Ala Pro Ser Ser Glu Ser Ser Val			
685	690	695	700
ccc tct cac agt atg tcc tcc cga cgg gac aca gac tcg gat acc cag	2583		

Pro Ser His Ser Met Ser Ser Arg Arg Asp Thr Asp Ser Asp Thr Gln  
705 710 715  
gat gcc aat gac tca agc tgt aag tca tct gag agg agc ctc ccg gac 2631  
Asp Ala Asn Asp Ser Ser Cys Lys Ser Ser Glu Arg Ser Leu Pro Asp  
720 725 730  
tgt acc cct cac ccc aac tcc atc agc atc gat gcc ggt ccc cgg cag 2679  
Cys Thr Pro His Pro Asn Ser Ile Ser Ile Asp Ala Gly Pro Arg Gln  
735 740 745  
gcc ccc aag att gcc cag atc aag cgc aac ctc tcc tat gga gac aac 2727  
Ala Pro Lys Ile Ala Gln Ile Lys Arg Asn Leu Ser Tyr Gly Asp Asn  
750 755 760  
agc gac cct gcc cta gag gcg tcc tgc ctg ccc cca ccc gac ccc tgg 2775  
Ser Asp Pro Ala Leu Glu Ala Ser Ser Leu Pro Pro Pro Asp Pro Trp  
765 770 775 780  
ctc gag acc tcc tcc agc tcc cca gca gag ccg gca cag cca ggg gcc 2823  
Leu Glu Thr Ser Ser Ser Ser Pro Ala Glu Pro Ala Gln Pro Gly Ala  
785 790 795  
tgc cgc cga gac ggc tac tgg ttc cta aag cta ctg cag gca gaa aca 2871  
Cys Arg Arg Asp Gly Tyr Trp Phe Leu Lys Leu Leu Gln Ala Glu Thr  
800 805 810  
gag cgg ctg gaa ggc tgg tgc tgc cag atg gac aag gag acc aaa gag 2919  
Glu Arg Leu Glu Gly Trp Cys Cys Gln Met Asp Lys Glu Thr Lys Glu  
815 820 825  
aac aac ctc tct gaa gaa gtc tta gga aaa gtc ctc agt gct gtg ggc 2967  
Asn Asn Leu Ser Glu Glu Val Leu Gly Lys Val Leu Ser Ala Val Gly  
830 835 840  
agt gcc cag cta ctg atg tcc cag aaa ttc cag cag ttc cgg ggc ctc 3015



Ser Ala Gln Leu Leu Met Ser Gln Lys Phe Gln Gln Phe Arg Gly Leu  
 845 850 855 860  
 tgt gag caa aac ttg aac cct gat gcc aac cca cgc ccc aca gcc cag 3063  
 Cys Glu Gln Asn Leu Asn Pro Asp Ala Asn Pro Arg Pro Thr Ala Gln  
 865 870 875  
 gac ctg gca ggg ttc tgg gac ctg cta cag ctg tcc atc gag gat atc 3111  
 Asp Leu Ala Gly Phe Trp Asp Leu Leu Gln Leu Ser Ile Glu Asp Ile  
 880 885 890  
 agc atg aag ttc gat gaa ctc tac cac ctc aag gcc aac agc tgg cag 3159  
 Ser Met Lys Phe Asp Glu Leu Tyr His Leu Lys Ala Asn Ser Trp Gln  
 895 900 905  
 ctg gtg gag acc ccc gag aag agg aag gaa gag aag aaa cca ccc cct 3207  
 Leu Val Glu Thr Pro Glu Lys Arg Lys Glu Glu Lys Lys Pro Pro Pro  
 910 915 920  
 ccg gtc cca aag aag cca gcc aaa tcc aag ccg gca gtg agc cgc gac 3255  
 Pro Val Pro Lys Lys Pro Ala Lys Ser Lys Pro Ala Val Ser Arg Asp  
 925 930 935 940  
 aag gcc tca gac gcc agc gac aag cag cgc cag gag gcc cgc aag aga 3303  
 Lys Ala Ser Asp Ala Ser Asp Lys Gln Arg Gln Glu Ala Arg Lys Arg  
 945 950 955  
 ctc ctg gcg gcc aag cgg gca gct tct gtg cgg cag aac tca gcc acc 3351  
 Leu Leu Ala Ala Lys Arg Ala Ala Ser Val Arg Gln Asn Ser Ala Thr  
 960 965 970  
 gag agc gca gac agc atc gag att tat gtc ccg gag gcc cag acc agg 3399  
 Glu Ser Ala Asp Ser Ile Glu Ile Tyr Val Pro Glu Ala Gln Thr Arg  
 975 980 985

ctc tgaaccaatg caggaggaaa gaaacgattt taaatcatta aaaacacaaa 3452

Leu

aactaagtc gaacggaaca gagttttctc aacctttgct atggttattc tgtctagaga 3512

ccctgagcca accttcaaat tgacgcatac aagggtcac aatttggctt ttttgggtcc 3572

ctcccagctt taggttatga agattttact cacaaaaaaa atcaacaaaa atcacgaaac 3632

tagaaaactt tttttttcct ctgctggcc gtggiggact agatagatgg acgtcggcaa 3692

ctcccgcccc agcctccata ctgcggtctt ttacitggt ctatctgatg agaactcaca 3752

ctagcttggt tacaagatga cgacagtcca agggcagcct tgggcacctg ccatgtccct 3812

ctttcccca gctatccccg ctctgacctt gattttcatt cttatgtttt tctcttttcc 3872

cttcagagct cacacagtgg tcaccattgt ggcaagcggc ttcttgggtc tcagccctct 3932

ctgcggttga gggcccagag gacagagaga tggacatgcg tccccicct ccccccgcca 3992

agtctcaca cacaacctca cgcgcacaca cacacagca gatggaggcg cctcactggg 4052

aggcgccccg ccagccctgg gcagtgtcag gcaggactca ctcaccgtg agcagatgag 4112

agaagtttta gtcttggcgg gtggaaatga gacgaagcca cagtatcac actccagact 4172

ccgtcccttt tattttctcc agccccctct tcttcagca aaatctagga ctcccagtg 4232

gttccagggt ggccgtcagt cctcagccgc gcctgtgtcc ggtgcccag gggcgggagg 4292

cggtgtctgt atgtatgtgt acatagcac atagacctta gattgtatag ttaacaaacg 4352

cccatctgct caccatgcc caccagcgc cgccgccgt ggctctcggg gcacctggca 4412

ggaggcgggt gtgtgaatag catatattt tacatgtact atatctaggt gtgtgtacaa 4472

gtgtgtgtaa aaatataac ctgtgtgta agcagccctt ttttttttg gtctccacc 4532

ccctccccc gccccgact cctaagggcc catctgcca gcctctgagt tttctgttct 4592

atttttttt taacccaat tatcttctc tctctctgc ccccgcatcc cactcccagg 4652

gtgtcacgag cctgagctg caatggcccg ggcttcagg gcggggtagg ggagggcagg 4712

ggctcagccc cgaagccagc tcagtacctg aggggtgct ctatgctgtg tatgcgctc 4772

tctggcatcc gagacatct ctggctggc gcttctgca ggggggaccc ccccccgtc 4832

cccaggtaga ccaagggtct gctccggggc ccatttccag ctggccgcc gtctgtgacc 4892

tgggcaagt cacttgacct ctgtgtgct caacttctc ctctgtaaaa cggggacagt 4952

ccctgcccci ccctacctca caggcatgtt gtgagaataa atgaggtaac gtgta 5007

<210> 38

<211> 989

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 38

Met Lys Gly Leu Gly Asp Ser Arg Pro Arg His Leu Ser Asp Ser Leu

1 5 10 15

Asp Pro Pro His Glu Pro Leu Phe Ala Gly Thr Asp Arg Asn Pro Tyr

20 25 30

Leu Leu Ser Pro Thr Glu Ala Phe Ala Arg Glu Ala Arg Phe Pro Gly

35 40 45

Gln Asn Thr Leu Pro Gly Asp Gly Leu Phe Pro Leu Asn Asn Gln Leu

50 55 60

Pro Pro Pro Ser Ser Thr Phe Pro Arg Ile His Tyr Asn Ser His Phe

65 70 75 80

Glu Val Pro Glu Glu Ser Pro Phe Pro Ser His Ala Gln Ala Thr Lys

85 90 95

Ile Asn Arg Leu Pro Ala Asn Leu Leu Asp Gln Phe Glu Lys Gln Leu

100 105 110

Pro Ile His Arg Asp Gly Phe Ser Thr Leu Gln Phe Pro Arg Gly Glu

115 120 125

Ala Lys Ala Arg Gly Glu Ser Pro Gly Arg Ile Arg His Leu Val His

130 135 140

Ser Val Gln Arg Leu Phe Phe Thr Lys Ala Pro Ser Leu Glu Gly Thr

145 150 155 160

Ala Gly Lys Val Gly Gly Asn Gly Ser Lys Lys Gly Gly Met Glu Asp  
 165 170 175  
 Gly Lys Gly Arg Arg Ala Lys Ser Lys Glu Arg Ala Lys Ala Gly Glu  
 180 185 190  
 Pro Lys Arg Arg Ser Arg Ser Asn Ile Ser Gly Trp Trp Ser Ser Asp  
 195 200 205  
 Asp Asn Leu Asp Gly Glu Ala Gly Ala Phe Arg Ser Ser Gly Pro Ala  
 210 215 220  
 Ser Gly Leu Met Ile Leu Gly Arg Gln Ala Glu Arg Ser Gln Pro Arg  
 225 230 235 240  
 Tyr Phe Met His Ala Tyr Asn Thr Ile Ser Gly His Met Leu Lys Thr  
 245 250 255  
 Thr Lys Asn Asn Thr Thr Glu Leu Thr Ala Pro Pro Pro Pro Pro Ala  
 260 265 270  
 Pro Pro Ala Thr Cys Pro Ser Leu Gly Val Gly Thr Asp Thr Asn Tyr  
 275 280 285  
 Val Lys Arg Gly Ser Trp Ser Thr Leu Thr Leu Ser His Ala His Glu  
 290 295 300  
 Val Cys Gln Lys Thr Ser Ala Thr Leu Asp Lys Ser Leu Leu Lys Ser  
 305 310 315 320  
 Lys Ser Cys His Gln Gly Leu Ala Tyr His Tyr Leu Gln Val Pro Gly  
 325 330 335  
 Gly Gly Gly Glu Trp Ser Thr Thr Leu Leu Ser Pro Arg Glu Thr Asp  
 340 345 350  
 Ala Ala Ala Glu Gly Pro Ile Pro Cys Arg Arg Met Arg Ser Gly Ser  
 355 360 365

Tyr Ile Lys Ala Met Gly Asp Glu Asp Ser Asp Glu Ser Gly Gly Ser  
 370 375 380  
 Pro Lys Pro Ser Pro Lys Thr Ala Ala Arg Arg Gln Ser Tyr Leu Arg  
 385 390 395 400  
 Ala Thr Gln Gln Ser Leu Gly Glu Gln Ser Asn Pro Arg Arg Ser Leu  
 405 410 415  
 Asp Arg Leu Asp Ser Val Asp Met Leu Leu Pro Ser Lys Cys Pro Ser  
 420 425 430  
 Trp Glu Glu Asp Tyr Thr Pro Val Ser Asp Ser Leu Asn Asp Ser Ser  
 435 440 445  
 Cys Ile Ser Gln Ile Phe Gly Gln Ala Ser Leu Ile Pro Gln Leu Phe  
 450 455 460  
 Gly His Glu Gln Gln Val Arg Glu Ala Glu Leu Ser Asp Gln Tyr Glu  
 465 470 475 480  
 Ala Ala Cys Glu Ser Ala Cys Ser Glu Ala Glu Ser Thr Ala Ala Glu  
 485 490 495  
 Thr Leu Asp Leu Pro Leu Pro Ser Tyr Phe Arg Ser Arg Ser His Ser  
 500 505 510  
 Tyr Leu Arg Ala Ile Gln Ala Gly Cys Ser Gln Glu Glu Asp Ser Val  
 515 520 525  
 Ser Leu Gln Ser Leu Ser Pro Pro Pro Ser Thr Gly Ser Leu Ser Asn  
 530 535 540  
 Ser Arg Thr Leu Pro Ser Ser Ser Cys Leu Val Ala Tyr Lys Lys Thr  
 545 550 555 560  
 Pro Pro Pro Val Pro Pro Arg Thr Thr Ser Lys Pro Phe Ile Ser Val  
 565 570 575  
 Thr Val Gln Ser Ser Thr Glu Ser Ala Gln Asp Thr Tyr Leu Asp Ser

580	585	590	
Gln Asp His Lys Ser Glu Val Thr Ser Gln Ser Gly Leu Ser Asn Ser			
595	600	605	
Ser Asp Ser Leu Asp Ser Ser Thr Arg Pro Pro Ser Val Thr Arg Gly			
610	615	620	
Gly Val Ala Pro Ala Pro Glu Ala Pro Glu Pro Pro Pro Lys His Ala			
625	630	635	640
Ala Leu Lys Ser Glu Gln Gly Thr Leu Thr Ser Ser Glu Ser His Pro			
645	650	655	
Glu Ala Ala Pro Lys Arg Lys Leu Ser Ser Ile Gly Ile Gln Glu Arg			
660	665	670	
Thr Arg Arg Asn Gly Ser His Leu Ser Glu Asp Asn Gly Pro Lys Ala			
675	680	685	
Ile Asp Val Met Ala Pro Ser Ser Glu Ser Ser Val Pro Ser His Ser			
690	695	700	
Met Ser Ser Arg Arg Asp Thr Asp Ser Asp Thr Gln Asp Ala Asn Asp			
705	710	715	720
Ser Ser Cys Lys Ser Ser Glu Arg Ser Leu Pro Asp Cys Thr Pro His			
725	730	735	
Pro Asn Ser Ile Ser Ile Asp Ala Gly Pro Arg Gln Ala Pro Lys Ile			
740	745	750	
Ala Gln Ile Lys Arg Asn Leu Ser Tyr Gly Asp Asn Ser Asp Pro Ala			
755	760	765	
Leu Glu Ala Ser Ser Leu Pro Pro Pro Asp Pro Trp Leu Glu Thr Ser			
770	775	780	
Ser Ser Ser Pro Ala Glu Pro Ala Gln Pro Gly Ala Cys Arg Arg Asp			

785	790	795	800
Gly Tyr Trp Phe Leu Lys Leu Leu Gln Ala Glu Thr Glu Arg Leu Glu			
805	810	815	
Gly Trp Cys Cys Gln Met Asp Lys Glu Thr Lys Glu Asn Asn Leu Ser			
820	825	830	
Glu Glu Val Leu Gly Lys Val Leu Ser Ala Val Gly Ser Ala Gln Leu			
835	840	845	
Leu Met Ser Gln Lys Phe Gln Gln Phe Arg Gly Leu Cys Glu Gln Asn			
850	855	860	
Leu Asn Pro Asp Ala Asn Pro Arg Pro Thr Ala Gln Asp Leu Ala Gly			
865	870	875	880
Phe Trp Asp Leu Leu Gln Leu Ser Ile Glu Asp Ile Ser Met Lys Phe			
885	890	895	
Asp Glu Leu Tyr His Leu Lys Ala Asn Ser Trp Gln Leu Val Glu Thr			
900	905	910	
Pro Glu Lys Arg Lys Glu Glu Lys Lys Pro Pro Pro Pro Val Pro Lys			
915	920	925	
Lys Pro Ala Lys Ser Lys Pro Ala Val Ser Arg Asp Lys Ala Ser Asp			
930	935	940	
Ala Ser Asp Lys Gln Arg Gln Glu Ala Arg Lys Arg Leu Leu Ala Ala			
945	950	955	960
Lys Arg Ala Ala Ser Val Arg Gln Asn Ser Ala Thr Glu Ser Ala Asp			
965	970	975	
Ser Ile Glu Ile Tyr Val Pro Glu Ala Gln Thr Arg Leu			
980	985		

&lt;210&gt; 39

&lt;211&gt; 2522

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (1).. (1545)

&lt;400&gt; 39

```

act gct ctc agt gag aag cgc acg ctg gag ggc gag ctg cat gat ctg   48
Thr Ala Leu Ser Glu Lys Arg Thr Leu Glu Gly Glu Leu His Asp Leu

      1              5              10              15

cgg ggc cag gtg gcc aag ctt gag gca gcc cta ggt gag gcc aag aag   96
Arg Gly Gln Val Ala Lys Leu Glu Ala Ala Leu Gly Glu Ala Lys Lys

      20              25              30

caa ctt cag gat gag atg ctg cgg cgg gtg gat gct gag aac agg ctg   144
Gln Leu Gln Asp Glu Met Leu Arg Arg Val Asp Ala Glu Asn Arg Leu

      35              40              45

cag acc atg aag gag gaa ctg gac ttc cag aag aac atc tac agt gag   192
Gln Thr Met Lys Glu Glu Leu Asp Phe Gln Lys Asn Ile Tyr Ser Glu

      50              55              60

gag ctg cgt gag acc aag cgc cgt cat gag acc cga ctg gtg gag att   240
Glu Leu Arg Glu Thr Lys Arg Arg His Glu Thr Arg Leu Val Glu Ile

      65              70              75              80

gac aat ggg aag cag cgt gag ttt gag agc cgg ctg gcg gat gcg ctg   288
Asp Asn Gly Lys Gln Arg Glu Phe Glu Ser Arg Leu Ala Asp Ala Leu

      85              90              95

cag gaa ctg cgg gcc cag cat gag gac cag gtg gag cag tat aag aag   336
Gln Glu Leu Arg Ala Gln His Glu Asp Gln Val Glu Gln Tyr Lys Lys

```



100	105	110	
gag ctg gag aag act tat tct gcc aag ctg gac aat gcc agg cag tct			384
Glu Leu Glu Lys Thr Tyr Ser Ala Lys Leu Asp Asn Ala Arg Gln Ser			
115	120	125	
gct gag agg aac agc aac ctg gtg ggg gct gcc cac gag gag ctg cag			432
Ala Glu Arg Asn Ser Asn Leu Val Gly Ala Ala His Glu Glu Leu Gln			
130	135	140	
cag tct cgc atc cgc atc gac agc ctc tct gcc cag ctc agc cag ctc			480
Gln Ser Arg Ile Arg Ile Asp Ser Leu Ser Ala Gln Leu Ser Gln Leu			
145	150	155	160
cag aag cag ctg gca gcc aag gag gcg aag ctt cga gac ctg gag gac			528
Gln Lys Gln Leu Ala Ala Lys Glu Ala Lys Leu Arg Asp Leu Glu Asp			
165	170	175	
tca ctg gcc cgt gag cgg gac acc agc cgg cgg ctg ctg gcg gaa aag			576
Ser Leu Ala Arg Glu Arg Asp Thr Ser Arg Arg Leu Leu Ala Glu Lys			
180	185	190	
gag cgg gag atg gcc gag atg cgg gca agg atg cag cag cag ctg gac			624
Glu Arg Glu Met Ala Glu Met Arg Ala Arg Met Gln Gln Gln Leu Asp			
195	200	205	
gag tac cag gag ctt ctg gac atc aag ctg gcc ctg gac atg gag atc			672
Glu Tyr Gln Glu Leu Leu Asp Ile Lys Leu Ala Leu Asp Met Glu Ile			
210	215	220	
cac gcc tac cgc aag ctc ttg gag ggc gag gag gag agg cta cgc ctg			720
His Ala Tyr Arg Lys Leu Leu Glu Gly Glu Glu Glu Arg Leu Arg Leu			
225	230	235	240
tcc ccc agc cct acc tct cag cgc agc cgt ggc cgt gct tcc tct cac			768

Ser Pro Ser Pro Thr Ser Gln Arg Ser Arg Gly Arg Ala Ser Ser His  
 245 250 255  
 tca tcc cag aca cag ggt ggg ggc agc gtc acc aaa aag cgc aaa ctg 816  
 Ser Ser Gln Thr Gln Gly Gly Gly Ser Val Thr Lys Lys Arg Lys Leu  
 260 265 270  
 gag tcc act gag agc cgc agc agc ttc tca cag cac gca cgc act agc 864  
 Glu Ser Thr Glu Ser Arg Ser Ser Phe Ser Gln His Ala Arg Thr Ser  
 275 280 285  
 ggg cgc gtg gcc gtg gag gag gtg gat gag gag ggc aag ttt gtc cgg 912  
 Gly Arg Val Ala Val Glu Glu Val Asp Glu Glu Gly Lys Phe Val Arg  
 290 295 300  
 ctg cgc aac aag tcc aat gag gac cag tcc atg ggc aat tgg cag atc 960  
 Leu Arg Asn Lys Ser Asn Glu Asp Gln Ser Met Gly Asn Trp Gln Ile  
 305 310 315 320  
 aag cgc cag aat gga gat gat ccc ttg ctg act tac cgg ttc cca cca 1008  
 Lys Arg Gln Asn Gly Asp Asp Pro Leu Leu Thr Tyr Arg Phe Pro Pro  
 325 330 335  
 aag ttc acc ctg aag gct ggg cag gtg gtg acg atc tgg gct gca gga 1056  
 Lys Phe Thr Leu Lys Ala Gly Gln Val Val Thr Ile Trp Ala Ala Gly  
 340 345 350  
 gct ggg gcc acc cac agc ccc cct acc gac ctg gtg tgg aag gca cag 1104  
 Ala Gly Ala Thr His Ser Pro Pro Thr Asp Leu Val Trp Lys Ala Gln  
 355 360 365  
 aac acc tgg ggc tgc ggg aac agc ctg cgt acg gct ctc atc aac tcc 1152  
 Asn Thr Trp Gly Cys Gly Asn Ser Leu Arg Thr Ala Leu Ile Asn Ser  
 370 375 380  
 act ggg gaa gaa gtg gcc atg cgc aag ctg gtg cgc tca gtg act gtg 1200

Thr Gly Glu Glu Val Ala Met Arg Lys Leu Val Arg Ser Val Thr Val  
 385 390 395 400  
 gtt gag gac gac gag gat gag gat gga gat gac ctg ctc cat cac cac 1248  
 Val Glu Asp Asp Glu Asp Glu Asp Gly Asp Asp Leu Leu His His His  
 405 410 415  
 cac ggc tcc cac tgc agc agc tcg ggg gac ccc gct gag tac aac ctg 1296  
 His Gly Ser His Cys Ser Ser Ser Gly Asp Pro Ala Glu Tyr Asn Leu  
 420 425 430  
 cgc tcg cgc acc gtg ctg tgc ggg acc tgc ggg cag cct gcc gac aag 1344  
 Arg Ser Arg Thr Val Leu Cys Gly Thr Cys Gly Gln Pro Ala Asp Lys  
 435 440 445  
 gca tct gcc agc ggc tca gga gcc cag gtg ggc gga ccc atc tcc tct 1392  
 Ala Ser Ala Ser Gly Ser Gly Ala Gln Val Gly Gly Pro Ile Ser Ser  
 450 455 460  
 ggc tct tct gcc tcc agt gtc acg gtc act cgc agc tac cgc agt gtg 1440  
 Gly Ser Ser Ala Ser Ser Val Thr Val Thr Arg Ser Tyr Arg Ser Val  
 465 470 475 480  
 ggg ggc agt ggg ggt ggc agc ttc ggg gac aat ctg gtc acc cgc tcc 1488  
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Phe Gly Asp Asn Leu Val Thr Arg Ser  
 485 490 495  
 tac ctc ctg ggc aac tcc agc ccc cga acc cag agc ccc cag aac tgc 1536  
 Tyr Leu Leu Gly Asn Ser Ser Pro Arg Thr Gln Ser Pro Gln Asn Cys  
 500 505 510  
 agc atc atg taatctggga cctgccaggc aggggtgggg gtggaggctt 1585  
 Ser Ile Met  
 515

cctgcgicct cctcacctca tgcaccccc ctgccctgca cgtcatggga gggggcttga 1645  
 agccaaagaa aaataaccct ttggtttttt tcttctgtat ttttttttct aagagaagtt 1705  
 attttctaca gtggttttat actgaaggaa aaacacaagc aaaaaaaaaa aaaaagcatc 1765  
 tatctcatct atctcaatcc taatttctcc tcccttccct ttccttgctt ccaggaaact 1825  
 ccacatctgc cttaaaacca aagagggctt cctctagaag ccaagggaaa ggggtgcitt 1885  
 tatagagget agcttctgct ttcttgccct ggctgctgcc ccaccccgga gacctgtga 1945  
 catggtgctt gagaggcagg catagaggct tctccgccag cctcctctgg acggcaggct 2005  
 cactgccagg ccagcctccg agagggagag agagagagag aggacagctt gagccgggcc 2065  
 cctggcttgg cctgctgtga ttccactaca cctggctgag gtccctctgc ctgccccgcc 2125  
 cccagtcctc acccttgccc ccagccccgg ggtgagtcga ttctcccagg taccagctgc 2185  
 gcttgctttt ctgtatttta tttagacaag agatgggaat gaggtgggag gtggaagaag 2245  
 ggagaagaaa ggtgagtttg agctgccttc cctagcttta gacctgggtt gggctctgtg 2305  
 cagtcactgg aggttgaagc caagtgggtt gctgggagga gggagaggga ggtcactgga 2365  
 aaggggagag cctgctgcac ccaccgtgga ggaggaaggc aagaggggtt ggaggggtgt 2425  
 ggcagtttgt ttggcgaac gcttaaagag cccttgccct cccatttccc atctgcaccc 2485  
 cttctctcct ccccaaatca atacactagt tgtttct 2522

<210> 40

<211> 515

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 40

Thr Ala Leu Ser Glu Lys Arg Thr Leu Glu Gly Glu Leu His Asp Leu

1

5

10

15

Arg Gly Gln Val Ala Lys Leu Glu Ala Ala Leu Gly Glu Ala Lys Lys

20

25

30

Gln Leu Gln Asp Glu Met Leu Arg Arg Val Asp Ala Glu Asn Arg Leu

35	40	45	
Gln Thr Met Lys Glu Glu Leu Asp Phe Gln Lys Asn Ile Tyr Ser Glu			
50	55	60	
Glu Leu Arg Glu Thr Lys Arg Arg His Glu Thr Arg Leu Val Glu Ile			
65	70	75	80
Asp Asn Gly Lys Gln Arg Glu Phe Glu Ser Arg Leu Ala Asp Ala Leu			
85	90	95	
Gln Glu Leu Arg Ala Gln His Glu Asp Gln Val Glu Gln Tyr Lys Lys			
100	105	110	
Glu Leu Glu Lys Thr Tyr Ser Ala Lys Leu Asp Asn Ala Arg Gln Ser			
115	120	125	
Ala Glu Arg Asn Ser Asn Leu Val Gly Ala Ala His Glu Glu Leu Gln			
130	135	140	
Gln Ser Arg Ile Arg Ile Asp Ser Leu Ser Ala Gln Leu Ser Gln Leu			
145	150	155	160
Gln Lys Gln Leu Ala Ala Lys Glu Ala Lys Leu Arg Asp Leu Glu Asp			
165	170	175	
Ser Leu Ala Arg Glu Arg Asp Thr Ser Arg Arg Leu Leu Ala Glu Lys			
180	185	190	
Glu Arg Glu Met Ala Glu Met Arg Ala Arg Met Gln Gln Gln Leu Asp			
195	200	205	
Glu Tyr Gln Glu Leu Leu Asp Ile Lys Leu Ala Leu Asp Met Glu Ile			
210	215	220	
His Ala Tyr Arg Lys Leu Leu Glu Gly Glu Glu Glu Arg Leu Arg Leu			
225	230	235	240
Ser Pro Ser Pro Thr Ser Gln Arg Ser Arg Gly Arg Ala Ser Ser His			
245	250	255	

Ser Ser Gln Thr Gln Gly Gly Gly Ser Val Thr Lys Lys Arg Lys Leu  
 260 265 270  
 Glu Ser Thr Glu Ser Arg Ser Ser Phe Ser Gln His Ala Arg Thr Ser  
 275 280 285  
 Gly Arg Val Ala Val Glu Glu Val Asp Glu Glu Gly Lys Phe Val Arg  
 290 295 300  
 Leu Arg Asn Lys Ser Asn Glu Asp Gln Ser Met Gly Asn Trp Gln Ile  
 305 310 315 320  
 Lys Arg Gln Asn Gly Asp Asp Pro Leu Leu Thr Tyr Arg Phe Pro Pro  
 325 330 335  
 Lys Phe Thr Leu Lys Ala Gly Gln Val Val Thr Ile Trp Ala Ala Gly  
 340 345 350  
 Ala Gly Ala Thr His Ser Pro Pro Thr Asp Leu Val Trp Lys Ala Gln  
 355 360 365  
 Asn Thr Trp Gly Cys Gly Asn Ser Leu Arg Thr Ala Leu Ile Asn Ser  
 370 375 380  
 Thr Gly Glu Glu Val Ala Met Arg Lys Leu Val Arg Ser Val Thr Val  
 385 390 395 400  
 Val Glu Asp Asp Glu Asp Glu Asp Gly Asp Asp Leu Leu His His His  
 405 410 415  
 His Gly Ser His Cys Ser Ser Ser Gly Asp Pro Ala Glu Tyr Asn Leu  
 420 425 430  
 Arg Ser Arg Thr Val Leu Cys Gly Thr Cys Gly Gln Pro Ala Asp Lys  
 435 440 445  
 Ala Ser Ala Ser Gly Ser Gly Ala Gln Val Gly Gly Pro Ile Ser Ser  
 450 455 460

Gly Ser Ser Ala Ser Ser Val Thr Val Thr Arg Ser Tyr Arg Ser Val

465 470 475 480

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Phe Gly Asp Asn Leu Val Thr Arg Ser

485 490 495

Tyr Leu Leu Gly Asn Ser Ser Pro Arg Thr Gln Ser Pro Gln Asn Cys

500 505 510

Ser Ile Met

515

<210> 41

<211> 3474

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (78).. (2813)

<400> 41

gcgcgccggc ggctcgggca gaggggcggg agctgaggcg ggagcggaca ggctggtggg 60

cgagcgagag gcgcgga atg gtg gac tac cac gcg gcg aac cag tcg tac 110

Met Val Asp Tyr His Ala Ala Asn Gln Ser Tyr

1 5 10

cag tac ggc ccc agc agc gcg gca atg gct tgg cgg cgg ggg agc atg 158

Gln Tyr Gly Pro Ser Ser Ala Ala Met Ala Trp Arg Arg Gly Ser Met

15 20 25

ggc gac tac atg gcc cag gag gac gac tgg gac cgg gac ctg ctg ctg 206

Gly Asp Tyr Met Ala Gln Glu Asp Asp Trp Asp Arg Asp Leu Leu Leu

30 35 40

gac ccg gcc tgg gag aag cag cag cgc aag acc ttc acg gca tgg agc 254  
 Asp Pro Ala Trp Glu Lys Gln Gln Arg Lys Thr Phe Thr Ala Trp Ser  
 45 50 55  
 aac tcc cac ctg cgg aag gca ggc aca cag atc gag aac att gat gag 302  
 Asn Ser His Leu Arg Lys Ala Gly Thr Gln Ile Glu Asn Ile Asp Glu  
 60 65 70 75  
 gac ttc cga gac ggg ctc aag ctc atg ctg ctc ctg gag gtc ata tca 350  
 Asp Phe Arg Asp Gly Leu Lys Leu Met Leu Leu Leu Glu Val Ile Ser  
 80 85 90  
 ggg gag cgg tta cct aag ccg gag cgg ggg aag atg aga gtg cac aaa 398  
 Gly Glu Arg Leu Pro Lys Pro Glu Arg Gly Lys Met Arg Val His Lys  
 95 100 105  
 atc aac aat gtg aac aaa gcg ctg gac ttt att gcc agc aaa ggg atc 446  
 Ile Asn Asn Val Asn Lys Ala Leu Asp Phe Ile Ala Ser Lys Gly Ile  
 110 115 120  
 aag ctg gac ttc cat cgg gca gaa gag att gtg gac ggc aac gca aag 494  
 Lys Leu Asp Phe His Arg Ala Glu Glu Ile Val Asp Gly Asn Ala Lys  
 125 130 135  
 atg acc ctg gga atg atc tgg acc atc atc ctt agg ttc gcc atc cag 542  
 Met Thr Leu Gly Met Ile Trp Thr Ile Ile Leu Arg Phe Ala Ile Gln  
 140 145 150 155  
 gac atc tcc gtg gaa gag acc tcg gcc aag gaa ggg ctc ctt ctc tgg 590  
 Asp Ile Ser Val Glu Glu Thr Ser Ala Lys Glu Gly Leu Leu Leu Trp  
 160 165 170  
 tgc cag aga aag aca gcc cca tat aag aac gtc aat gtg cag aac ttc 638  
 Cys Gln Arg Lys Thr Ala Pro Tyr Lys Asn Val Asn Val Gln Asn Phe  
 175 180 185



cac atc agc tgg aag gat ggt ctt gcc ttc aat gcc ctg atc cac cgg 686  
 His Ile Ser Trp Lys Asp Gly Leu Ala Phe Asn Ala Leu Ile His Arg  
 190 195 200  
 cac aga cca gag ctg att gag tat gac aag ctg agg aag gac gac cct 734  
 His Arg Pro Glu Leu Ile Glu Tyr Asp Lys Leu Arg Lys Asp Asp Pro  
 205 210 215  
 gtc acc aac ctg aac aat gcc ttc gaa gtg gct gag aaa tac ctc gac 782  
 Val Thr Asn Leu Asn Asn Ala Phe Glu Val Ala Glu Lys Tyr Leu Asp  
 220 225 230 235  
 atc ccc aag atg ctg gat gca gag gac atc gtg aac acg gcc cgg ccc 830  
 Ile Pro Lys Met Leu Asp Ala Glu Asp Ile Val Asn Thr Ala Arg Pro  
 240 245 250  
 gac gag aag gcc ala atg acc tat gtg tcc agc ttc tac cat gcc ttt 878  
 Asp Glu Lys Ala Ile Met Thr Tyr Val Ser Ser Phe Tyr His Ala Phe  
 255 260 265  
 tca gga gcg cag aag gct gaa act gaa act gcc gcc aac cgg atc tgt 926  
 Ser Gly Ala Gln Lys Ala Glu Thr Glu Thr Ala Ala Asn Arg Ile Cys  
 270 275 280  
 aag gtg ctg gct gtc aac caa gag aac tgc agc acc tcg atg gag gac 974  
 Lys Val Leu Ala Val Asn Gln Glu Asn Cys Ser Thr Ser Met Glu Asp  
 285 290 295  
 tac gag aag ctg gcc agc gac ctc ctg gag tgg atc cgg cgc acc atc 1022  
 Tyr Glu Lys Leu Ala Ser Asp Leu Leu Glu Trp Ile Arg Arg Thr Ile  
 300 305 310 315  
 ccc tgg ctg gag gac cgt gtg ccc caa aag act atc cag gag atg cag 1070  
 Pro Trp Leu Glu Asp Arg Val Pro Gln Lys Thr Ile Gln Glu Met Gln

320	325	330	
cag aag ctg gag gac ttc cgc gac tac cgg cgt gtg cac aag ccg ccc	1118		
Gln Lys Leu Glu Asp Phe Arg Asp Tyr Arg Arg Val His Lys Pro Pro			
335	340	345	
aag gtg cag gag aag tgc cag ctg gag atc aac ttc aac agc gtg cag	1166		
Lys Val Gln Glu Lys Cys Gln Leu Glu Ile Asn Phe Asn Ser Val Gln			
350	355	360	
acc aag ctg cgc ctc agc aac cgg ccc gcc ttc atg ccc tcc gag ggc	1214		
Thr Lys Leu Arg Leu Ser Asn Arg Pro Ala Phe Met Pro Ser Glu Gly			
365	370	375	
aag atg gtc tcg gac atc aac aat ggc tgg cag cac ttg gag cag gct	1262		
Lys Met Val Ser Asp Ile Asn Asn Gly Trp Gln His Leu Glu Gln Ala			
380	385	390	395
gag aag ggc tac gag gag tgg ctg ctg aat gag att cgc agg ctg gag	1310		
Glu Lys Gly Tyr Glu Glu Trp Leu Leu Asn Glu Ile Arg Arg Leu Glu			
400	405	410	
cgg ctc gac cac ctg gca gag aag ttc cgg cag aaa gcc tcc atc cac	1358		
Arg Leu Asp His Leu Ala Glu Lys Phe Arg Gln Lys Ala Ser Ile His			
415	420	425	
gag gcc tgg act gac ggg aag gaa gcc atg ctg aag cac cgg gac tac	1406		
Glu Ala Trp Thr Asp Gly Lys Glu Ala Met Leu Lys His Arg Asp Tyr			
430	435	440	
gag acg gcc aca cta tcg gac atc aaa gcc ctc att cgc aag cac gag	1454		
Glu Thr Ala Thr Leu Ser Asp Ile Lys Ala Leu Ile Arg Lys His Glu			
445	450	455	
gcc ttc gag agc gac ctg gct gcg cac cag gac cgc gtg gag cag atc	1502		
Ala Phe Glu Ser Asp Leu Ala Ala His Gln Asp Arg Val Glu Gln Ile			

460	465	470	475	
gcc gcc tcc gcc cag gag ctc aac gag ctg gat tac tac gac tcc cac				1550
Ala Ala Ser Ala Gln Glu Leu Asn Glu Leu Asp Tyr Tyr Asp Ser His				
	480	485	490	
aat gtc aac acc cgg tgc cag aag atc tgt gac cag tgg gac gcc ctc				1598
Asn Val Asn Thr Arg Cys Gln Lys Ile Cys Asp Gln Trp Asp Ala Leu				
	495	500	505	
ggc tct ctg aca cat agt cgc agg gaa gcc ctg gag aaa aca gag aag				1646
Gly Ser Leu Thr His Ser Arg Arg Glu Ala Leu Glu Lys Thr Glu Lys				
	510	515	520	
cag ctg gag gcc atc atc gac cag ctg cac ctg gaa tac gcc aag ccc				1694
Gln Leu Glu Ala Ile Ile Asp Gln Leu His Leu Glu Tyr Ala Lys Pro				
	525	530	535	
gcg gcc ccc ttc aac aac tgg atg gag agc gcc atg gag gac ctc cag				1742
Ala Ala Pro Phe Asn Asn Trp Met Glu Ser Ala Met Glu Asp Leu Gln				
540	545	550	555	
gac atg ttc atc gtc cat acc atc gag gag att gag ggc ctg atc tca				1790
Asp Met Phe Ile Val His Thr Ile Glu Glu Ile Glu Gly Leu Ile Ser				
	560	565	570	
gcc cat gac cag ttc aag tcc acc ctg ccg gac gcc gat agg gag cgc				1838
Ala His Asp Gln Phe Lys Ser Thr Leu Pro Asp Ala Asp Arg Glu Arg				
	575	580	585	
gag gcc atc ctg cat cca caa gga ggc cag agg atc gct gag agc aac				1886
Glu Ala Ile Leu His Pro Gln Gly Gly Gln Arg Ile Ala Glu Ser Asn				
	590	595	600	
cac atc aag ctg tcg ggc agc aac ccc tac acc acc gtc acc ccg caa				1934

His Ile Lys Leu Ser Gly Ser Asn Pro Tyr Thr Thr Val Thr Pro Gln

605

610

615

atc atc aac tcc aag tgg gag aag gtg cag cag ctg gtg cca aaa cgg 1982

Ile Ile Asn Ser Lys Trp Glu Lys Val Gln Gln Leu Val Pro Lys Arg

620

625

630

635

gac cat gcc ctc ctg gag gag cag agc aag cag cag cag tcc aac gag 2030

Asp His Ala Leu Leu Glu Glu Gln Ser Lys Gln Gln Gln Ser Asn Glu

640

645

650

cac ctg cgc cgc cag ttc gcc agc cag gcc aat gtt gtg ggg ccc tgg 2078

His Leu Arg Arg Gln Phe Ala Ser Gln Ala Asn Val Val Gly Pro Trp

655

660

665

atc cag acc aag atg gag gag atc gcg atc tcc att gag atg aac ggg 2126

Ile Gln Thr Lys Met Glu Glu Ile Ala Ile Ser Ile Glu Met Asn Gly

670

675

680

acc ctg gag gac cag ctg agc cac ctg aag cag tat gaa cgc agc atc 2174

Thr Leu Glu Asp Gln Leu Ser His Leu Lys Gln Tyr Glu Arg Ser Ile

685

690

695

gtg gac tac aag ccc aac ctg gac ctg ctg gag cag cag cac cag ctc 2222

Val Asp Tyr Lys Pro Asn Leu Asp Leu Leu Glu Gln Gln His Gln Leu

700

705

710

715

atc cag gag gcc ctc atc ttc gac aac aag cac acc aac tat acc atg 2270

Ile Gln Glu Ala Leu Ile Phe Asp Asn Lys His Thr Asn Tyr Thr Met

720

725

730

gag cac atc cgc gtg ggc tgg gag cag ctg ctc acc acc att gcc cgc 2318

Glu His Ile Arg Val Gly Trp Glu Gln Leu Leu Thr Thr Ile Ala Arg

735

740

745

acc atc aac gag gtg gag aac cag atc ctt acc cgc gac gcc aag ggc 2366

Thr Ile Asn Glu Val Glu Asn Gln Ile Leu Thr Arg Asp Ala Lys Gly  
 750 755 760  
 atc agc cag gag cag atg cag gag ttc cgg gcg tcc ttc aac cac ttc 2414  
 Ile Ser Gln Glu Gln Met Gln Glu Phe Arg Ala Ser Phe Asn His Phe  
 765 770 775  
 gac aag gat cat ggc ggg gcg ctg ggg cga gga gtt caa ggc ctg cct 2462  
 Asp Lys Asp His Gly Gly Ala Leu Gly Arg Gly Val Gln Gly Leu Pro  
 780 785 790 795  
 cat cag cct ggg cta cga cgt gga gaa cga ccg gca ggt gag gcc gag 2510  
 His Gln Pro Gly Leu Arg Arg Gly Glu Arg Pro Ala Gly Glu Ala Glu  
 800 805 810  
 ttc aac cgc atc atg agc ctg gtc gac ccc aac cat agc ggc ctt gtt 2558  
 Phe Asn Arg Ile Met Ser Leu Val Asp Pro Asn His Ser Gly Leu Val  
 815 820 825  
 acc ttc caa gcc ttc atc gac ttc atg tgc cgg gag acc acc gac acc 2606  
 Thr Phe Gln Ala Phe Ile Asp Phe Met Ser Arg Glu Thr Thr Asp Thr  
 830 835 840  
 gac acg gct gac cag gta atc act tcc ttc aag gtc cta gca ggg gac 2654  
 Asp Thr Ala Asp Gln Val Ile Thr Ser Phe Lys Val Leu Ala Gly Asp  
 845 850 855  
 aag aac ttc atc aca gct gag gag ctg cgg aga gag ctg ccc ccc gac 2702  
 Lys Asn Phe Ile Thr Ala Glu Glu Leu Arg Arg Glu Leu Pro Pro Asp  
 860 865 870 875  
 cag gcc gag tac tgc atc gcc cgc atg gcg cca tac cag ggc cct gac 2750  
 Gln Ala Glu Tyr Cys Ile Ala Arg Met Ala Pro Tyr Gln Gly Pro Asp  
 880 885 890

ggc gtg cgc ggt gcc ctc gac tac aag tcc ttc tcc acg gcc ttg tat 2798

Gly Val Arg Gly Ala Leu Asp Tyr Lys Ser Phe Ser Thr Ala Leu Tyr

895

900

905

ggc gag agc gac ctg tgaggcccca gagaccigac ccaacacccc cgacgcctcc 2853

Gly Glu Ser Asp Leu

910

aggagcctgg cagccccaca gtccattcc tccactctgt atctatgcaa agcactctct 2913

ctgcagtcctc cggggtgggt ggggtggcag ggaggggctg gggcaggctc tctccctct 2973

ctctttgttg gttggccagg aggttcccc gaccaggttg gggagacttg gggccagcgc 3033

ttctggctcg gtaaataatgt atgatgtgt gtgccttttt aaccaaggag gggccagtgg 3093

attcccacag cacaaccggt cctttccatg ccttgggatg cctcaccaca cccaggtctc 3153

ttcctttgct ctgaggctcc ttcaaggcct ccccaatcca ggccaaagcc ccatgtgcct 3213

tgccaggga actgcctggg ccatgcgagg ggccagcaga gggcgccacc acctgacggc 3273

tgggaccac ccagccctc tccctctct gtccagact cacttgccat tgccaggaga 3333

tggccccaac aagcaccocg cttttgcagc agaggagctg agttggcaga ccgggcccc 3393

ctgaaccgca ccccatcca ccagccocg ccttgctttg tctggcctca cgtgtctcag 3453

attttctaag aacaaaaaa a 3474

<210> 42

<211> 912

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 42

Met Val Asp Tyr His Ala Ala Asn Gln Ser Tyr Gln Tyr Gly Pro Ser

1

5

10

15

Ser Ala Ala Met Ala Trp Arg Arg Gly Ser Met Gly Asp Tyr Met Ala

20

25

30

Gln Glu Asp Asp Trp Asp Arg Asp Leu Leu Leu Asp Pro Ala Trp Glu  
 35 40 45  
 Lys Gln Gln Arg Lys Thr Phe Thr Ala Trp Ser Asn Ser His Leu Arg  
 50 55 60  
 Lys Ala Gly Thr Gln Ile Glu Asn Ile Asp Glu Asp Phe Arg Asp Gly  
 65 70 75 80  
 Leu Lys Leu Met Leu Leu Leu Glu Val Ile Ser Gly Glu Arg Leu Pro  
 85 90 95  
 Lys Pro Glu Arg Gly Lys Met Arg Val His Lys Ile Asn Asn Val Asn  
 100 105 110  
 Lys Ala Leu Asp Phe Ile Ala Ser Lys Gly Ile Lys Leu Asp Phe His  
 115 120 125  
 Arg Ala Glu Glu Ile Val Asp Gly Asn Ala Lys Met Thr Leu Gly Met  
 130 135 140  
 Ile Trp Thr Ile Ile Leu Arg Phe Ala Ile Gln Asp Ile Ser Val Glu  
 145 150 155 160  
 Glu Thr Ser Ala Lys Glu Gly Leu Leu Leu Trp Cys Gln Arg Lys Thr  
 165 170 175  
 Ala Pro Tyr Lys Asn Val Asn Val Gln Asn Phe His Ile Ser Trp Lys  
 180 185 190  
 Asp Gly Leu Ala Phe Asn Ala Leu Ile His Arg His Arg Pro Glu Leu  
 195 200 205  
 Ile Glu Tyr Asp Lys Leu Arg Lys Asp Asp Pro Val Thr Asn Leu Asn  
 210 215 220  
 Asn Ala Phe Glu Val Ala Glu Lys Tyr Leu Asp Ile Pro Lys Met Leu  
 225 230 235 240  
 Asp Ala Glu Asp Ile Val Asn Thr Ala Arg Pro Asp Glu Lys Ala Ile

245	250	255
Met Thr Tyr Val Ser Ser Phe Tyr His Ala Phe Ser Gly Ala Gln Lys		
260	265	270
Ala Glu Thr Glu Thr Ala Ala Asn Arg Ile Cys Lys Val Leu Ala Val		
275	280	285
Asn Gln Glu Asn Cys Ser Thr Ser Met Glu Asp Tyr Glu Lys Leu Ala		
290	295	300
Ser Asp Leu Leu Glu Trp Ile Arg Arg Thr Ile Pro Trp Leu Glu Asp		
305	310	315
Arg Val Pro Gln Lys Thr Ile Gln Glu Met Gln Gln Lys Leu Glu Asp		
325	330	335
Phe Arg Asp Tyr Arg Arg Val His Lys Pro Pro Lys Val Gln Glu Lys		
340	345	350
Cys Gln Leu Glu Ile Asn Phe Asn Ser Val Gln Thr Lys Leu Arg Leu		
355	360	365
Ser Asn Arg Pro Ala Phe Met Pro Ser Glu Gly Lys Met Val Ser Asp		
370	375	380
Ile Asn Asn Gly Trp Gln His Leu Glu Gln Ala Glu Lys Gly Tyr Glu		
385	390	395
Glu Trp Leu Leu Asn Glu Ile Arg Arg Leu Glu Arg Leu Asp His Leu		
405	410	415
Ala Glu Lys Phe Arg Gln Lys Ala Ser Ile His Glu Ala Trp Thr Asp		
420	425	430
Gly Lys Glu Ala Met Leu Lys His Arg Asp Tyr Glu Thr Ala Thr Leu		
435	440	445
Ser Asp Ile Lys Ala Leu Ile Arg Lys His Glu Ala Phe Glu Ser Asp		



450	455	460	
Leu Ala Ala His Gln Asp Arg Val Glu Gln Ile Ala Ala Ser Ala Gln			
465	470	475	480
Glu Leu Asn Glu Leu Asp Tyr Tyr Asp Ser His Asn Val Asn Thr Arg			
	485	490	495
Cys Gln Lys Ile Cys Asp Gln Trp Asp Ala Leu Gly Ser Leu Thr His			
500	505	510	
Ser Arg Arg Glu Ala Leu Glu Lys Thr Glu Lys Gln Leu Glu Ala Ile			
515	520	525	
Ile Asp Gln Leu His Leu Glu Tyr Ala Lys Pro Ala Ala Pro Phe Asn			
530	535	540	
Asn Trp Met Glu Ser Ala Met Glu Asp Leu Gln Asp Met Phe Ile Val			
545	550	555	560
His Thr Ile Glu Glu Ile Glu Gly Leu Ile Ser Ala His Asp Gln Phe			
	565	570	575
Lys Ser Thr Leu Pro Asp Ala Asp Arg Glu Arg Glu Ala Ile Leu His			
580	585	590	
Pro Gln Gly Gly Gln Arg Ile Ala Glu Ser Asn His Ile Lys Leu Ser			
595	600	605	
Gly Ser Asn Pro Tyr Thr Thr Val Thr Pro Gln Ile Ile Asn Ser Lys			
610	615	620	
Trp Glu Lys Val Gln Gln Leu Val Pro Lys Arg Asp His Ala Leu Leu			
625	630	635	640
Glu Glu Gln Ser Lys Gln Gln Gln Ser Asn Glu His Leu Arg Arg Gln			
	645	650	655
Phe Ala Ser Gln Ala Asn Val Val Gly Pro Trp Ile Gln Thr Lys Met			
660	665	670	

Glu Glu Ile Ala Ile Ser Ile Glu Met Asn Gly Thr Leu Glu Asp Gln  
 675 680 685  
 Leu Ser His Leu Lys Gln Tyr Glu Arg Ser Ile Val Asp Tyr Lys Pro  
 690 695 700  
 Asn Leu Asp Leu Leu Glu Gln Gln His Gln Leu Ile Gln Glu Ala Leu  
 705 710 715 720  
 Ile Phe Asp Asn Lys His Thr Asn Tyr Thr Met Glu His Ile Arg Val  
 725 730 735  
 Gly Trp Glu Gln Leu Leu Thr Thr Ile Ala Arg Thr Ile Asn Glu Val  
 740 745 750  
 Glu Asn Gln Ile Leu Thr Arg Asp Ala Lys Gly Ile Ser Gln Glu Gln  
 755 760 765  
 Met Gln Glu Phe Arg Ala Ser Phe Asn His Phe Asp Lys Asp His Gly  
 770 775 780  
 Gly Ala Leu Gly Arg Gly Val Gln Gly Leu Pro His Gln Pro Gly Leu  
 785 790 795 800  
 Arg Arg Gly Glu Arg Pro Ala Gly Glu Ala Glu Phe Asn Arg Ile Met  
 805 810 815  
 Ser Leu Val Asp Pro Asn His Ser Gly Leu Val Thr Phe Gln Ala Phe  
 820 825 830  
 Ile Asp Phe Met Ser Arg Glu Thr Thr Asp Thr Asp Thr Ala Asp Gln  
 835 840 845  
 Val Ile Thr Ser Phe Lys Val Leu Ala Gly Asp Lys Asn Phe Ile Thr  
 850 855 860  
 Ala Glu Glu Leu Arg Arg Glu Leu Pro Pro Asp Gln Ala Glu Tyr Cys  
 865 870 875 880

Ile Ala Arg Met Ala Pro Tyr Gln Gly Pro Asp Gly Val Arg Gly Ala

885

890

895

Leu Asp Tyr Lys Ser Phe Ser Thr Ala Leu Tyr Gly Glu Ser Asp Leu

900

905

910

&lt;210&gt; 43

&lt;211&gt; 8971

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (110).. (8224)

&lt;400&gt; 43

agcccaaacc gcggccctag ccccgccgc acccccagcc cgcgccagca tgatgaacaa 60  
cagcggctac tcagacgccg gcctcggcct gggcgatgag acagacgag atg ccg tcc 118

Met Pro Ser

1

acg gag aag gac ctg gcg gag gac gcg ccg tgg aag aag atc cag cag 166

Thr Glu Lys Asp Leu Ala Glu Asp Ala Pro Trp Lys Lys Ile Gln Gln

5

10

15

aac aca ttc acg cgc tgg tgc aat gag cac ctc aag tgc gtg ggc aag 214

Asn Thr Phe Thr Arg Trp Cys Asn Glu His Leu Lys Cys Val Gly Lys

20

25

30

35

cgc ctg acc gac ctg cag cgc gac ctc agc gac ggg ctc cgg ctc atc 262

Arg Leu Thr Asp Leu Gln Arg Asp Leu Ser Asp Gly Leu Arg Leu Ile

40

45

50

gcg ctg ctc gag gtg ctc agc cag aag cgc atg tac cgc aag ttc cat 310

Ala Leu Leu Glu Val Leu Ser Gln Lys Arg Met Tyr Arg Lys Phe His  
55 60 65  
ccg cgc ccc aac ttc cgc caa atg aag ctg gag aac gtg tcc gtg gcc 358  
Pro Arg Pro Asn Phe Arg Gln Met Lys Leu Glu Asn Val Ser Val Ala  
70 75 80  
ctc gag ttc ctc gag cgc gag cac atc aag ctc gtg tcc ata gac agc 406  
Leu Glu Phe Leu Glu Arg Glu His Ile Lys Leu Val Ser Ile Asp Ser  
85 90 95  
aag gcc atc gtg gat ggg aac ctg aag ctg atc ctg ggc ctg atc tgg 454  
Lys Ala Ile Val Asp Gly Asn Leu Lys Leu Ile Leu Gly Leu Ile Trp  
100 105 110 115  
acg ctg atc ctg cac tac tcc atc tcc atg ccc atg tgg gag gat gaa 502  
Thr Leu Ile Leu His Tyr Ser Ile Ser Met Pro Met Trp Glu Asp Glu  
120 125 130  
gat gat gag gat gcc cgc aaa cag acg ccc aag cag cgg ctg ctt ggc 550  
Asp Asp Glu Asp Ala Arg Lys Gln Thr Pro Lys Gln Arg Leu Leu Gly  
135 140 145  
tgg atc cag aac aag gtg ccc cag ctg ccc atc acc aac ttc aac cgt 598  
Trp Ile Gln Asn Lys Val Pro Gln Leu Pro Ile Thr Asn Phe Asn Arg  
150 155 160  
gac tgg cag gac ggc aaa gct ctg ggc gcc ctg gtg gac aac tgc gcc 646  
Asp Trp Gln Asp Gly Lys Ala Leu Gly Ala Leu Val Asp Asn Cys Ala  
165 170 175  
ccc ggt ctc tgc ccc gac tgg gag gcc tgg gat ccc aac cag ccc gtg 694  
Pro Gly Leu Cys Pro Asp Trp Glu Ala Trp Asp Pro Asn Gln Pro Val  
180 185 190 195  
gag aac tcc cgg gag gcc atg cag cag gcc gac gac tgg ctt ggg gtg 742

Glu Asn Ser Arg Glu Ala Met Gln Gln Ala Asp Asp Trp Leu Gly Val  
 200 205 210  
 ccc cag gtc att gcc cct gag gag att gtg gac ccc aac gtg gat gag 790  
 Pro Gln Val Ile Ala Pro Glu Glu Ile Val Asp Pro Asn Val Asp Glu  
 215 220 225  
 cat tct gtt atg acc tac ctg tcc cag ttc ccc aag gcc aag ctc aaa 838  
 His Ser Val Met Thr Tyr Leu Ser Gln Phe Pro Lys Ala Lys Leu Lys  
 230 235 240  
 cct ggt gcc cct gtt cga tcc aag cag ctg aac ccc aag aaa gcc atc 886  
 Pro Gly Ala Pro Val Arg Ser Lys Gln Leu Asn Pro Lys Lys Ala Ile  
 245 250 255  
 gcc tat ggg cct ggc atc gag cca cag ggc aac acc gtg ctg cag cct 934  
 Ala Tyr Gly Pro Gly Ile Glu Pro Gln Gly Asn Thr Val Leu Gln Pro  
 260 265 270 275  
 gcc cac ttc acc gtg cag acg gtg gac gcg ggc gtg ggc gag gtg ctg 982  
 Ala His Phe Thr Val Gln Thr Val Asp Ala Gly Val Gly Glu Val Leu  
 280 285 290  
 gtc tac atc gag gac cct gaa ggc cac acc gag gag gct aag gtg gtt 1030  
 Val Tyr Ile Glu Asp Pro Glu Gly His Thr Glu Glu Ala Lys Val Val  
 295 300 305  
 ccc aac aat gac aag gat cgc acc tat gct gtc tcc tat gtg ccc aag 1078  
 Pro Asn Asn Asp Lys Asp Arg Thr Tyr Ala Val Ser Tyr Val Pro Lys  
 310 315 320  
 gtc gct ggg tta cac aag gtg acc gtg ctc ttt gct ggc cag aac att 1126  
 Val Ala Gly Leu His Lys Val Thr Val Leu Phe Ala Gly Gln Asn Ile  
 325 330 335

gaa cgc agt ccc ttt gag gtg aac gtg ggc atg gcc ctg gga gat gcc	1174
Glu Arg Ser Pro Phe Glu Val Asn Val Gly Met Ala Leu Gly Asp Ala	
340                      345                      350                      355	
aac aag gtg tca gcc cgt ggc cct ggc ctg gaa cct gtg ggc aat gtg	1222
Asn Lys Val Ser Ala Arg Gly Pro Gly Leu Glu Pro Val Gly Asn Val	
360                      365                      370	
gcc aac aaa ccc acc tac ttt gac atc tac act gcg ggg gcc ggc act	1270
Ala Asn Lys Pro Thr Tyr Phe Asp Ile Tyr Thr Ala Gly Ala Gly Thr	
375                      380                      385	
ggc gat gtt gct gtg gtg atc gtg gac cca cag ggc cgg cgg gac aca	1318
Gly Asp Val Ala Val Val Ile Val Asp Pro Gln Gly Arg Arg Asp Thr	
390                      395                      400	
gtg gag gtg gcc ctg gag gac aag ggt gac agc acg ttc cgc tgc aca	1366
Val Glu Val Ala Leu Glu Asp Lys Gly Asp Ser Thr Phe Arg Cys Thr	
405                      410                      415	
tac aga cct gcc atg gag ggg cca cat acc gtg cat gtg gcc ttt gcg	1414
Tyr Arg Pro Ala Met Glu Gly Pro His Thr Val His Val Ala Phe Ala	
420                      425                      430                      435	
ggt gcc ccc atc acc cgc agt ccc ttc cct gtc cat gtg tcg gaa gcc	1462
Gly Ala Pro Ile Thr Arg Ser Pro Phe Pro Val His Val Ser Glu Ala	
440                      445                      450	
tgt aac ccc aac gcc tgc cgc gcc tct ggg cga ggc ctg cag ccc aag	1510
Cys Asn Pro Asn Ala Cys Arg Ala Ser Gly Arg Gly Leu Gln Pro Lys	
455                      460                      465	
ggt gtt cgc gtg aaa gag gtg gct gac ttc aag gtg ttt acc aag ggt	1558
Gly Val Arg Val Lys Glu Val Ala Asp Phe Lys Val Phe Thr Lys Gly	
470                      475                      480	

gcc ggc agc ggg gag ctc aag gtc acg gtc aag ggg cca aag ggc aca 1606  
 Ala Gly Ser Gly Glu Leu Lys Val Thr Val Lys Gly Pro Lys Gly Thr  
 485 490 495  
 gag gag cca gtg aag gtg cgg gag gct ggg gat ggt gtg ttc gag tgc 1654  
 Glu Glu Pro Val Lys Val Arg Glu Ala Gly Asp Gly Val Phe Glu Cys  
 500 505 510 515  
 gag tac tac ccg gtg gtg cct ggg aag tat gtg glg acc atc acg tgg 1702  
 Glu Tyr Tyr Pro Val Val Pro Gly Lys Tyr Val Val Thr Ile Thr Trp  
 520 525 530  
 ggc ggc tac gcc atc cct cgc agc ccc ttt gag gta cag gtg agc cca 1750  
 Gly Gly Tyr Ala Ile Pro Arg Ser Pro Phe Glu Val Gln Val Ser Pro  
 535 540 545  
 gag gca gga gtg caa aag gtc cgg gcc tgg ggt cct ggt ttg gag act 1798  
 Glu Ala Gly Val Gln Lys Val Arg Ala Trp Gly Pro Gly Leu Glu Thr  
 550 555 560  
 ggc cag gtg ggc aag tca gcc gat ttt gtg gtg gaa gcc att ggc acc 1846  
 Gly Gln Val Gly Lys Ser Ala Asp Phe Val Val Glu Ala Ile Gly Thr  
 565 570 575  
 gag gtg ggg aca ctg ggc ttc tcc atc gag ggg ccc tca caa gcc aag 1894  
 Glu Val Gly Thr Leu Gly Phe Ser Ile Glu Gly Pro Ser Gln Ala Lys  
 580 585 590 595  
 atc gaa tgt gac gat aag ggg gat ggc tcc tgc gat gtg cgg tac tgg 1942  
 Ile Glu Cys Asp Asp Lys Gly Asp Gly Ser Cys Asp Val Arg Tyr Trp  
 600 605 610  
 ccc acg gag cct ggg gag tac gct gtg cac gtc atc tgt gac gat gag 1990  
 Pro Thr Glu Pro Gly Glu Tyr Ala Val His Val Ile Cys Asp Asp Glu

615	620	625	
gac atc cga gac tca ccc ttc att gcc cac atc ctg ccc gcc cca cct			2038
Asp Ile Arg Asp Ser Pro Phe Ile Ala His Ile Leu Pro Ala Pro Pro			
630	635	640	
gac tgc ttc cca gat aag gtg aag gcc ttt ggg cct ggc ctg gag cct			2086
Asp Cys Phe Pro Asp Lys Val Lys Ala Phe Gly Pro Gly Leu Glu Pro			
645	650	655	
acc ggc tgc atc gtg gac aag ccc gct gag ttc acc att gat gct cgt			2134
Thr Gly Cys Ile Val Asp Lys Pro Ala Glu Phe Thr Ile Asp Ala Arg			
660	665	670	675
gca gct ggc aag gga gac ctg aag ctc tat gcc cag gac gcc gac ggc			2182
Ala Ala Gly Lys Gly Asp Leu Lys Leu Tyr Ala Gln Asp Ala Asp Gly			
680	685	690	
tgt ccc atc gac atc aag gtg atc ccc aac ggc aac ggc acc ttc cgc			2230
Cys Pro Ile Asp Ile Lys Val Ile Pro Asn Gly Asn Gly Thr Phe Arg			
695	700	705	
tgc tcc tac gtg ccc acc aag ccc att aag cac acc atc atc atc tcc			2278
Cys Ser Tyr Val Pro Thr Lys Pro Ile Lys His Thr Ile Ile Ile Ser			
710	715	720	
tgg gga ggc gta aac gtg ccc aag agc ccc ttc cgg gtg aac gtg ggc			2326
Trp Gly Gly Val Asn Val Pro Lys Ser Pro Phe Arg Val Asn Val Gly			
725	730	735	
gag ggc agc cac ccc gag cgg gta aag gtg tac ggc ccc gga gtg gag			2374
Glu Gly Ser His Pro Glu Arg Val Lys Val Tyr Gly Pro Gly Val Glu			
740	745	750	755
aag aca ggc ctc aag gcc aat gag ccc acc tac ttc acg gtg gac tgc			2422
Lys Thr Gly Leu Lys Ala Asn Glu Pro Thr Tyr Phe Thr Val Asp Cys			



760	765	770	
agc gag gcg ggg caa ggc gac gtg agc atc ggc atc aag tgc gcc cca			2470
Ser Glu Ala Gly Gln Gly Asp Val Ser Ile Gly Ile Lys Cys Ala Pro			
775	780	785	
ggc gtg gtg ggc cct gca gag gct gac att gac ttc gac atc atc aag			2518
Gly Val Val Gly Pro Ala Glu Ala Asp Ile Asp Phe Asp Ile Ile Lys			
790	795	800	
aat gac aac gac acc ttc acc gtc aag tac acg cca cca ggg gcg ggc			2566
Asn Asp Asn Asp Thr Phe Thr Val Lys Tyr Thr Pro Pro Gly Ala Gly			
805	810	815	
cgc tac acc atc atg gtg ctg ttt gcc aac cag gag atc ccc gcc agc			2614
Arg Tyr Thr Ile Met Val Leu Phe Ala Asn Gln Glu Ile Pro Ala Ser			
820	825	830	835
ccc ttc cac atc aag gtg gac cca tcc cac gat gcc agc aaa gtc aag			2662
Pro Phe His Ile Lys Val Asp Pro Ser His Asp Ala Ser Lys Val Lys			
840	845	850	
gcc gag ggc cct ggg ctg aat cgc aca ggt gtg gaa gtc ggg aag ccc			2710
Ala Glu Gly Pro Gly Leu Asn Arg Thr Gly Val Glu Val Gly Lys Pro			
855	860	865	
acc cac ttc acg gtg ctg acc aag gga gcc ggc aag gcc aag ctg gat			2758
Thr His Phe Thr Val Leu Thr Lys Gly Ala Gly Lys Ala Lys Leu Asp			
870	875	880	
gtg cag ttt gca ggg aca gcc aag ggc gag gtt gtg cgg gac ttt gag			2806
Val Gln Phe Ala Gly Thr Ala Lys Gly Glu Val Val Arg Asp Phe Glu			
885	890	895	
atc ata gac aac cat gac tac tcc tac act gtc aag tac acc gct gtc			2854

Ile Ile Asp Asn His Asp Tyr Ser Tyr Thr Val Lys Tyr Thr Ala Val

900 905 910 915

cag cag ggc aac atg gca gtg aca gtg act tat ggc ggg gac cct gtc 2902

Gln Gln Gly Asn Met Ala Val Thr Val Thr Tyr Gly Gly Asp Pro Val

920 925 930

ccc aag agc ccc ttt gtg gtg aat gtg gca ccc ccg ctg gac ctc agc 2950

Pro Lys Ser Pro Phe Val Val Asn Val Ala Pro Pro Leu Asp Leu Ser

935 940 945

aaa atc aaa gtt cag ggc ctt aat agc aag gtg gct gtg gga cag gaa 2998

Lys Ile Lys Val Gln Gly Leu Asn Ser Lys Val Ala Val Gly Gln Glu

950 955 960

caa gca ttc tct gtg aac aca cga ggg gct ggc ggt cag ggc caa ctg 3046

Gln Ala Phe Ser Val Asn Thr Arg Gly Ala Gly Gly Gln Gly Gln Leu

965 970 975

gat gtg cgg atg act tcg ccc tct cgc cgg ccc atc ccc tgc aag ctg 3094

Asp Val Arg Met Thr Ser Pro Ser Arg Arg Pro Ile Pro Cys Lys Leu

980 985 990 995

gag cca ggc ggt gga gcg gaa gcc cag gct gtg cgc tac atg ccc ccg 3142

Glu Pro Gly Gly Gly Ala Glu Ala Gln Ala Val Arg Tyr Met Pro Pro

1000 1005 1010

gag gag ggg ccc tac aag gtg gat atc acc tac gat ggt cac ccg gtg 3190

Glu Glu Gly Pro Tyr Lys Val Asp Ile Thr Tyr Asp Gly His Pro Val

1015 1020 1025

cct ggc agc ccg ttt gct gtg gag ggt gtc ctg ccc cct gat ccc tcc 3238

Pro Gly Ser Pro Phe Ala Val Glu Gly Val Leu Pro Pro Asp Pro Ser

1030 1035 1040

aag gtc tgt gct tat ggc ccg ggt ctc aag ggt gga ctg gta ggc acc 3286

Lys Val Cys Ala Tyr Gly Pro Gly Leu Lys Gly Gly Leu Val Gly Thr  
 1045 1050 1055  
 ccc gcg cca ttc tcc atc gac acc aag ggg gct ggc aca ggt ggc ctg 3334  
 Pro Ala Pro Phe Ser Ile Asp Thr Lys Gly Ala Gly Thr Gly Gly Leu  
 1060 1065 1070 1075  
 ggg ctg acc gta gag ggc ccc tgc gag gcc aag atc gag tgc cag gac 3382  
 Gly Leu Thr Val Glu Gly Pro Cys Glu Ala Lys Ile Glu Cys Gln Asp  
 1080 1085 1090  
 aat ggt gat ggc tca tgt gct gtc agc tac ctg ccc acg gag cct ggc 3430  
 Asn Gly Asp Gly Ser Cys Ala Val Ser Tyr Leu Pro Thr Glu Pro Gly  
 1095 1100 1105  
 gag tac acc atc aac atc ctg ttt gct gag gcc cac atc cct ggc tgc 3478  
 Glu Tyr Thr Ile Asn Ile Leu Phe Ala Glu Ala His Ile Pro Gly Ser  
 1110 1115 1120  
 ccc ttc aaa gcc acc att cgg cct gtg ttt gac ccg agc aag gtg cgg 3526  
 Pro Phe Lys Ala Thr Ile Arg Pro Val Phe Asp Pro Ser Lys Val Arg  
 1125 1130 1135  
 gcc agt gga ccg ggc ctg gag cgc ggc aag gtc ggt gag gca gcc acc 3574  
 Ala Ser Gly Pro Gly Leu Glu Arg Gly Lys Val Gly Glu Ala Ala Thr  
 1140 1145 1150 1155  
 ttc act gtg gac tgc tca gag gca ggc gag gcg gag ctg acc att gag 3622  
 Phe Thr Val Asp Cys Ser Glu Ala Gly Glu Ala Glu Leu Thr Ile Glu  
 1160 1165 1170  
 atc ctg tgc gat gcc ggg gtc aag gcc gag gtg ctg atc cac aac aac 3670  
 Ile Leu Ser Asp Ala Gly Val Lys Ala Glu Val Leu Ile His Asn Asn  
 1175 1180 1185

gcg gat ggc acc tac cac atc acc tac agc cct gcc ttc cct ggc acc 3718  
 Ala Asp Gly Thr Tyr His Ile Thr Tyr Ser Pro Ala Phe Pro Gly Thr  
 1190 1195 1200  
 tac acc att acc atc aag tat ggc ggg cat ccc gtg ccc aaa ttc ccc 3766  
 Tyr Thr Ile Thr Ile Lys Tyr Gly Gly His Pro Val Pro Lys Phe Pro  
 1205 1210 1215  
 acc cgt gtc cat gtg cag cct gcg gtc gat acc agt ggc gtc aag gtc 3814  
 Thr Arg Val His Val Gln Pro Ala Val Asp Thr Ser Gly Val Lys Val  
 1220 1225 1230 1235  
 tca ggg cct ggt gtt gag cca cac ggt gtc ctg cgg gag gtg acc act 3862  
 Ser Gly Pro Gly Val Glu Pro His Gly Val Leu Arg Glu Val Thr Thr  
 1240 1245 1250  
 gag ttc act gtg gat gca aga tcc cta aca gcc aca ggc ggc aac cac 3910  
 Glu Phe Thr Val Asp Ala Arg Ser Leu Thr Ala Thr Gly Gly Asn His  
 1255 1260 1265  
 gtg acg gct cgt gtg ctc aac ccc tcg ggg gcc aag aca gac acc tat 3958  
 Val Thr Ala Arg Val Leu Asn Pro Ser Gly Ala Lys Thr Asp Thr Tyr  
 1270 1275 1280  
 glg aca gac aat ggg gac ggc acc tac cga gtg cag tac acc gcc tac 4006  
 Val Thr Asp Asn Gly Asp Gly Thr Tyr Arg Val Gln Tyr Thr Ala Tyr  
 1285 1290 1295  
 gag gag ggc gtg cat ctg gtg gag gtc ctg tat gat gag gtc gct gtg 4054  
 Glu Glu Gly Val His Leu Val Glu Val Leu Tyr Asp Glu Val Ala Val  
 1300 1305 1310 1315  
 ccc aag agc ccc ttc cga gtg ggc gtg acc gag ggc tgt gat ccc acc 4102  
 Pro Lys Ser Pro Phe Arg Val Gly Val Thr Glu Gly Cys Asp Pro Thr  
 1320 1325 1330

cgc gtc cga gcc ttc ggg cca ggc ctg gag ggt ggc ttg gtc aac aag 4150  
 Arg Val Arg Ala Phe Gly Pro Gly Leu Glu Gly Gly Leu Val Asn Lys  
 1335 1340 1345  
 gcc aac cga ttc act gtg gag acc agg gga gcg ggc acc ggg ggc ctt 4198  
 Ala Asn Arg Phe Thr Val Glu Thr Arg Gly Ala Gly Thr Gly Gly Leu  
 1350 1355 1360  
 ggc cta gcc atc gag ggt ccc tcg gaa gcc aag atg tcc tgc aag gac 4246  
 Gly Leu Ala Ile Glu Gly Pro Ser Glu Ala Lys Met Ser Cys Lys Asp  
 1365 1370 1375  
 aac aag gat ggt agc tgc acc gtg gag tac atc ccc ttc act cct gga 4294  
 Asn Lys Asp Gly Ser Cys Thr Val Glu Tyr Ile Pro Phe Thr Pro Gly  
 1380 1385 1390 1395  
 gac tat gac gtc aac atc acc ttc ggg ggg cgg ccc atc cca ggg agc 4342  
 Asp Tyr Asp Val Asn Ile Thr Phe Gly Gly Arg Pro Ile Pro Gly Ser  
 1400 1405 1410  
 ccg ttc cgc gtg cca gtg aag gal gtg gtg gac cct ggg aag gtg aag 4390  
 Pro Phe Arg Val Pro Val Lys Asp Val Val Asp Pro Gly Lys Val Lys  
 1415 1420 1425  
 tgc tca ggg cca ggg ctg ggg gct ggt gtc agg gcc cgg gtt cct cag 4438  
 Cys Ser Gly Pro Gly Leu Gly Ala Gly Val Arg Ala Arg Val Pro Gln  
 1430 1435 1440  
 acc ttc aca gtg gac tgc agt caa gct ggc cgg gcg ccc ctg cag gtg 4486  
 Thr Phe Thr Val Asp Cys Ser Gln Ala Gly Arg Ala Pro Leu Gln Val  
 1445 1450 1455  
 gct gtg ctg ggc ccc aca ggt gtg gcc gag cct gtg gag gtg cgg gac 4534  
 Ala Val Leu Gly Pro Thr Gly Val Ala Glu Pro Val Glu Val Arg Asp

1460	1465	1470	1475	
aat gga gat ggc acc cac act gtc cac tac acc cca gcc act gac ggg				4582
Asn Gly Asp Gly Thr His Thr Val His Tyr Thr Pro Ala Thr Asp Gly				
	1480	1485	1490	
ccc tac acg gta gcc gtc aag tat gct gac cag gag gtg cca cgc agc				4630
Pro Tyr Thr Val Ala Val Lys Tyr Ala Asp Gln Glu Val Pro Arg Ser				
	1495	1500	1505	
ccc ttc aag atc aag gtc ctc cca gct cat gat gcc agc aag gtg cgg				4678
Pro Phe Lys Ile Lys Val Leu Pro Ala His Asp Ala Ser Lys Val Arg				
	1510	1515	1520	
gcc agc ggg cca ggc ctc aac gcc tct ggc atc cct gcc agc ctg cct				4726
Ala Ser Gly Pro Gly Leu Asn Ala Ser Gly Ile Pro Ala Ser Leu Pro				
	1525	1530	1535	
gtg gag ttc acc atc gac gca cgg gac gcg ggc gag ggg ttg ctc act				4774
Val Glu Phe Thr Ile Asp Ala Arg Asp Ala Gly Glu Gly Leu Leu Thr				
1540	1545	1550	1555	
gtc cag atc ttg ggc ccc gag ggt aag ccc aag aag gcc aac atc cgg				4822
Val Gln Ile Leu Gly Pro Glu Gly Lys Pro Lys Lys Ala Asn Ile Arg				
	1560	1565	1570	
gac aat ggg gat ggc acg tac gct gtg tcc tac ctg ccg gac atg agt				4870
Asp Asn Gly Asp Gly Thr Tyr Ala Val Ser Tyr Leu Pro Asp Met Ser				
	1575	1580	1585	
ggc cgg tac acc atc acc atc aag tat ggc ggt gat gag atc ccc tac				4918
Gly Arg Tyr Thr Ile Thr Ile Lys Tyr Gly Gly Asp Glu Ile Pro Tyr				
	1590	1595	1600	
tcg ccc ttc cgc atc cat gct ctg ccc act ggg gat gcc agc aag tgc				4966
Ser Pro Phe Arg Ile His Ala Leu Pro Thr Gly Asp Ala Ser Lys Cys				

1605	1610	1615	
ctc gtc aca gtg tcc att gga ggc cat ggc ctg ggt gcc tgc ctg ggc	5014		
Leu Val Thr Val Ser Ile Gly Gly His Gly Leu Gly Ala Cys Leu Gly			
1620	1625	1630	1635
cct cga atc cag att ggg cag gag acg gtg atc acg gtg gat gcc aag	5062		
Pro Arg Ile Gln Ile Gly Gln Glu Thr Val Ile Thr Val Asp Ala Lys			
1640	1645	1650	
gca gcc ggt gag ggg aag gtg aca tgc acg gtg tcc acg ccg gat ggc	5110		
Ala Ala Gly Glu Gly Lys Val Thr Cys Thr Val Ser Thr Pro Asp Gly			
1655	1660	1665	
gca gag ctc gat gtg gat gtg gtt gag aac cat gac ggt acc tit gac	5158		
Ala Glu Leu Asp Val Asp Val Val Glu Asn His Asp Gly Thr Phe Asp			
1670	1675	1680	
atc tac tac aca gcg ccc gag ccg ggc aag tac gtc atc acc atc cgc	5206		
Ile Tyr Tyr Thr Ala Pro Glu Pro Gly Lys Tyr Val Ile Thr Ile Arg			
1685	1690	1695	
ttc ggg ggt gag cac atc ccc aac agc ccc ttc cac gtg ctg gcg tgt	5254		
Phe Gly Gly Glu His Ile Pro Asn Ser Pro Phe His Val Leu Ala Cys			
1700	1705	1710	1715
gac ccc ctg ccg cac gag gag gag ccc tct gaa gtg cca cag ctg cgc	5302		
Asp Pro Leu Pro His Glu Glu Glu Pro Ser Glu Val Pro Gln Leu Arg			
1720	1725	1730	
cag ccc tac gct cct ccc cgg ccc ggc gcc cgc ccc aca cac tgg gcc	5350		
Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Pro Gly Ala Arg Pro Thr His Trp Ala			
1735	1740	1745	
aca gag gag cca gtg gtg cct gtg gag cca atg gag tcc atg ctg agg	5398		

Thr Glu Glu Pro Val Val Pro Val Glu Pro Met Glu Ser Met Leu Arg

1750

1755

1760

ccc ttc aac ctg gtc atc ccc ttc gcg gtg cag aaa ggg gag ctc aca 5446

Pro Phe Asn Leu Val Ile Pro Phe Ala Val Gln Lys Gly Glu Leu Thr

1765

1770

1775

gga gag gtg cgg atg ccc tcg ggg aag acg gca cgg ccc aac atc acc 5494

Gly Glu Val Arg Met Pro Ser Gly Lys Thr Ala Arg Pro Asn Ile Thr

1780

1785

1790

1795

gac aac aag gac ggc acc atc acg gtg agg tat gca ccc act gag aaa 5542

Asp Asn Lys Asp Gly Thr Ile Thr Val Arg Tyr Ala Pro Thr Glu Lys

1800

1805

1810

ggc ctg cac cag atg ggg atc aag tat gac ggc aac cac atc cct ggg 5590

Gly Leu His Gln Met Gly Ile Lys Tyr Asp Gly Asn His Ile Pro Gly

1815

1820

1825

agc ccc tta cag ttc tat gtg gat gcc atc aac agc cgc cat gtc agt 5638

Ser Pro Leu Gln Phe Tyr Val Asp Ala Ile Asn Ser Arg His Val Ser

1830

1835

1840

gcc tat ggg cca ggc ctg agc cat ggc atg gtc aac aag cca gcc acc 5686

Ala Tyr Gly Pro Gly Leu Ser His Gly Met Val Asn Lys Pro Ala Thr

1845

1850

1855

ttc act att gtc acc aaa gat gct gga gaa ggg ggt ctg tca ctg gcc 5734

Phe Thr Ile Val Thr Lys Asp Ala Gly Glu Gly Gly Leu Ser Leu Ala

1860

1865

1870

1875

gtg gag ggc cca tcc aag gca gag atc acc tgt aag gac aac aag gat 5782

Val Glu Gly Pro Ser Lys Ala Glu Ile Thr Cys Lys Asp Asn Lys Asp

1880

1885

1890

ggc acc tgc acc gtg tcc tat ctg ccg act gcg cct gga gac tac agc 5830



Gly Thr Cys Thr Val Ser Tyr Leu Pro Thr Ala Pro Gly Asp Tyr Ser  
 1895 1900 1905  
 atc atc gtc cgc ttc gat gac aag cac atc ccg ggg agc ccc ttc aca 5878  
 Ile Ile Val Arg Phe Asp Asp Lys His Ile Pro Gly Ser Pro Phe Thr  
 1910 1915 1920  
 gcc aag atc aca ggt gat gac tcc atg agg acc tca cag ctg aat gtc 5926  
 Ala Lys Ile Thr Gly Asp Asp Ser Met Arg Thr Ser Gln Leu Asn Val  
 1925 1930 1935  
 ggc acc tcc acg gac gtc tca ctg aag atc acc gag agt gat ctg agc 5974  
 Gly Thr Ser Thr Asp Val Ser Leu Lys Ile Thr Glu Ser Asp Leu Ser  
 1940 1945 1950 1955  
 cag ctg acc gcc agc atc cgt gcc ccc tcc ggc aac gag gag ccc tgc 6022  
 Gln Leu Thr Ala Ser Ile Arg Ala Pro Ser Gly Asn Glu Glu Pro Cys  
 1960 1965 1970  
 ctg ctg aag cgc ctg ccc aac cgg cac att ggg atc tcc ttc acc ccc 6070  
 Leu Leu Lys Arg Leu Pro Asn Arg His Ile Gly Ile Ser Phe Thr Pro  
 1975 1980 1985  
 aag gag gtc ggg gag cac gtc gtc agc gtc cgc aag agt ggc aag cat 6118  
 Lys Glu Val Gly Glu His Val Val Ser Val Arg Lys Ser Gly Lys His  
 1990 1995 2000  
 gtc acc aac agc ccc ttc aag atc ctg gtc ggg cca tct gag atc ggc 6166  
 Val Thr Asn Ser Pro Phe Lys Ile Leu Val Gly Pro Ser Glu Ile Gly  
 2005 2010 2015  
 gac gcc agc aag gtc cgg gtc tgg ggc aag ggc ctt tcc gag gga cac 6214  
 Asp Ala Ser Lys Val Arg Val Trp Gly Lys Gly Leu Ser Glu Gly His  
 2020 2025 2030 2035

aca ttc cag gtg gca gag ttc atc gtg gac act cgc aat gca ggt tat 6262  
 Thr Phe Gln Val Ala Glu Phe Ile Val Asp Thr Arg Asn Ala Gly Tyr  
 2040 2045 2050  
 ggg ggc ttg ggg ctg agt att gaa ggc cca agc aag gtg gac atc aac 6310  
 Gly Gly Leu Gly Leu Ser Ile Glu Gly Pro Ser Lys Val Asp Ile Asn  
 2055 2060 2065  
 tgt gag gac atg gag gac ggg aca tgc aaa gtc acc tac tgc ccc acc 6358  
 Cys Glu Asp Met Glu Asp Gly Thr Cys Lys Val Thr Tyr Cys Pro Thr  
 2070 2075 2080  
 gag ccc ggc acc tac atc atc aac atc aag ttt gct gac aag cac gtg 6406  
 Glu Pro Gly Thr Tyr Ile Ile Asn Ile Lys Phe Ala Asp Lys His Val  
 2085 2090 2095  
 cct gga agc ccc ttc act gtg aag gtg acc ggc gag ggc cgc atg aag 6454  
 Pro Gly Ser Pro Phe Thr Val Lys Val Thr Gly Glu Gly Arg Met Lys  
 2100 2105 2110 2115  
 gag agc atc acc cgg cgg aga cag gca cct tcc atc gcc acc atc ggc 6502  
 Glu Ser Ile Thr Arg Arg Arg Gln Ala Pro Ser Ile Ala Thr Ile Gly  
 2120 2125 2130  
 agc acc tgt gac ctc aac ctc aag atc cca gga aac tgg ttc cag atg 6550  
 Ser Thr Cys Asp Leu Asn Leu Lys Ile Pro Gly Asn Trp Phe Gln Met  
 2135 2140 2145  
 gtg tct gcc cag gag cgc ctg aca cgc acc ttc aca cgc agc agc cac 6598  
 Val Ser Ala Gln Glu Arg Leu Thr Arg Thr Phe Thr Arg Ser Ser His  
 2150 2155 2160  
 acc tac acc cgc acg gag cgc acg gag atc agc aag acg cgg ggc ggc 6646  
 Thr Tyr Thr Arg Thr Glu Arg Thr Glu Ile Ser Lys Thr Arg Gly Gly  
 2165 2170 2175

gag aca aag ccc gag gtg cgg gtg gag gag tcc acc cag gtc ggc ggg 6694  
 Glu Thr Lys Pro Glu Val Arg Val Glu Glu Ser Thr Gln Val Gly Gly  
 2180 2185 2190 2195  
 gac ccc ttc cct gct gtg ttt ggg gac ttc ctg ggc cgg gag cgc ctg 6742  
 Asp Pro Phe Pro Ala Val Phe Gly Asp Phe Leu Gly Arg Glu Arg Leu  
 2200 2205 2210  
 gga tcc ttc ggc agc atc acc cgg cag cag gag ggt gag gcc agc tct 6790  
 Gly Ser Phe Gly Ser Ile Thr Arg Gln Gln Glu Gly Glu Ala Ser Ser  
 2215 2220 2225  
 cag gac atg act gca cag gtg acc agc cca tcg ggc aag gtg gaa gcc 6838  
 Gln Asp Met Thr Ala Gln Val Thr Ser Pro Ser Gly Lys Val Glu Ala  
 2230 2235 2240  
 gca gag atc gtc gag ggc gag gac agc gcc tac agc gtc cgc ttt gtg 6886  
 Ala Glu Ile Val Glu Gly Glu Asp Ser Ala Tyr Ser Val Arg Phe Val  
 2245 2250 2255  
 ccc cag gaa atg ggg ccc cat acg gtc gct gtc aag tac cgt ggc cag 6934  
 Pro Gln Glu Met Gly Pro His Thr Val Ala Val Lys Tyr Arg Gly Gln  
 2260 2265 2270 2275  
 cac gtg ccc ggc agc ccc ttt cag ttc act gtg ggg ccg ctg ggt gaa 6982  
 His Val Pro Gly Ser Pro Phe Gln Phe Thr Val Gly Pro Leu Gly Glu  
 2280 2285 2290  
 ggt ggt gcc cac aag gtg cgg gcc gga cga gca ggg ctg gag cga ggt 7030  
 Gly Gly Ala His Lys Val Arg Ala Gly Arg Ala Gly Leu Glu Arg Gly  
 2295 2300 2305  
 gtg gcc ggc gtg cca gcc gag ttc agc atc tgg acc cgg gag gct ggc 7078  
 Val Ala Gly Val Pro Ala Glu Phe Ser Ile Trp Thr Arg Glu Ala Gly

2310	2315	2320	
gct ggg ggc ctg tcc att gct gtg gag ggt cct agc aaa gcg gag att 7126			
Ala Gly Gly Leu Ser Ile Ala Val Glu Gly Pro Ser Lys Ala Glu Ile			
2325	2330	2335	
gca ttt gag gat cgc aaa gat ggc tcc tgc ggc gtc tcc tat gtc gtc 7174			
Ala Phe Glu Asp Arg Lys Asp Gly Ser Cys Gly Val Ser Tyr Val Val			
2340	2345	2350	2355
cag gaa cca ggt gac tat gag gtc tcc atc aag ttc aat gat gag cac 7222			
Gln Glu Pro Gly Asp Tyr Glu Val Ser Ile Lys Phe Asn Asp Glu His			
2360	2365	2370	
atc cca gac agc ccc ttt gtg gtg cct gtg gcc tcc ctc tcg gat gac 7270			
Ile Pro Asp Ser Pro Phe Val Val Pro Val Ala Ser Leu Ser Asp Asp			
2375	2380	2385	
gct cgc cgt ctc act gtc acc agc ctc cag gag acg ggg ctc aag gtg 7318			
Ala Arg Arg Leu Thr Val Thr Ser Leu Gln Glu Thr Gly Leu Lys Val			
2390	2395	2400	
aac cag cca gcg tcc ttt gcc gtg cag ctg aac ggt gcc cgg ggc gtg 7366			
Asn Gln Pro Ala Ser Phe Ala Val Gln Leu Asn Gly Ala Arg Gly Val			
2405	2410	2415	
att gat gcc cgg gtg cac aca ccc tcg ggg gct gtg gag gag tgc tac 7414			
Ile Asp Ala Arg Val His Thr Pro Ser Gly Ala Val Glu Glu Cys Tyr			
2420	2425	2430	2435
gtc tct gag ctg gac agt gac aag cac acc atc cgc ttc atc ccc cac 7462			
Val Ser Glu Leu Asp Ser Asp Lys His Thr Ile Arg Phe Ile Pro His			
2440	2445	2450	
gag aat ggc gtc cac tcc atc gat gtc aag ttc aac ggt gcc cac atc 7510			
Glu Asn Gly Val His Ser Ile Asp Val Lys Phe Asn Gly Ala His Ile			

2455	2460	2465	
cct gga agt ccc ttc aag atc cgc gtt ggg gag cag agc cag gct ggg			7558
Pro Gly Ser Pro Phe Lys Ile Arg Val Gly Glu Gln Ser Gln Ala Gly			
2470	2475	2480	
gac cca ggc ttg gtg tca gcc tac ggt cct ggg ctc gag gga ggc act			7606
Asp Pro Gly Leu Val Ser Ala Tyr Gly Pro Gly Leu Glu Gly Gly Thr			
2485	2490	2495	
acc ggt gtg tca tca gag ttc atc gtg aac acc ctg aat gcc ggc tcg			7654
Thr Gly Val Ser Ser Glu Phe Ile Val Asn Thr Leu Asn Ala Gly Ser			
2500	2505	2510	2515
ggg gcc ttg tct gtc acc att gat ggc ccc tcc aag gtg cag ctg gac			7702
Gly Ala Leu Ser Val Thr Ile Asp Gly Pro Ser Lys Val Gln Leu Asp			
2520	2525	2530	
tgt cgg gag tgt cct gag ggc cat gtg gtc act tat act ccc atg gcc			7750
Cys Arg Glu Cys Pro Glu Gly His Val Val Thr Tyr Thr Pro Met Ala			
2535	2540	2545	
cct ggc aac tac ctc att gcc atc aag tac ggt ggc ccc cag cac atc			7798
Pro Gly Asn Tyr Leu Ile Ala Ile Lys Tyr Gly Gly Pro Gln His Ile			
2550	2555	2560	
gtg ggc agc ccc ttc aag gcc aag gtc act ggt ccg agg ctg tcc gga			7846
Val Gly Ser Pro Phe Lys Ala Lys Val Thr Gly Pro Arg Leu Ser Gly			
2565	2570	2575	
ggc cac agc ctt cac gaa aca tcc acg gtt ctg gtg gag act gtg acc			7894
Gly His Ser Leu His Glu Thr Ser Thr Val Leu Val Glu Thr Val Thr			
2580	2585	2590	2595
aag tcc tcc tca agc cgg ggc tcc agc tac agc tcc atc ccc aag ttc			7942

Lys Ser Ser Ser Ser Arg Gly Ser Ser Tyr Ser Ser Ile Pro Lys Phe  
 2600 2605 2610  
 tcc tca gat gcc agc aag gtg gtg act cgg ggc cct ggg ctg tcc cag 7990  
 Ser Ser Asp Ala Ser Lys Val Val Thr Arg Gly Pro Gly Leu Ser Gln  
 2615 2620 2625  
 gcc ttc gtg ggc cag aag aac tcc ttc acc gtg gac tgc agc aaa gca 8038  
 Ala Phe Val Gly Gln Lys Asn Ser Phe Thr Val Asp Cys Ser Lys Ala  
 2630 2635 2640  
 ggc acc aac atg atg atg gtg ggc gtg cac ggc ccc aag acc ccc tgt 8086  
 Gly Thr Asn Met Met Met Val Gly Val His Gly Pro Lys Thr Pro Cys  
 2645 2650 2655  
 gag gag gtg tac gtg aag cac atg ggg aac cgg gtg tac aat gtc acc 8134  
 Glu Glu Val Tyr Val Lys His Met Gly Asn Arg Val Tyr Asn Val Thr  
 2660 2665 2670 2675  
 tac act gtc aag gag aaa ggg gac tac atc ctc att gtc aag tgg ggt 8182  
 Tyr Thr Val Lys Glu Lys Gly Asp Tyr Ile Leu Ile Val Lys Trp Gly  
 2680 2685 2690  
 gac gaa agt gtc cct gga agc ccc ttc aaa gtc aag gtc cct 8224  
 Asp Glu Ser Val Pro Gly Ser Pro Phe Lys Val Lys Val Pro  
 2695 2700 2705  
 tgaatcccaa aagtgcctcc ccagcctcag cccccacctc cagccacaca cacattacac 8284  
 acacacacac acacacacaa atgtgccaca cccagacacg cacagaatca gacactacaa 8344  
 acacctgcct tgggggtgaa gigaaggccc agcctcccca cccaccgcg cccaggggt 8404  
 tggaggacct tgcctgtgtc agacagtgtc cctccctgga atgtgacatg aggccgactg 8464  
 gggccaggct caggggcaga ggctgggaca caaggggctg gcgagggctg cgaggccagg 8524  
 gaagccctga gtttctggcg gggctgagca gtgggggagc attgtgttgt ggggtgttgt 8584  
 gtgtgaggtc accctcaaac tgcaccgccc gccagatacc ctctgacctc cgaggacttg 8644

gtcgtgtctc tctggtagct acaaccccag agttttaagg acttggaag gaagcacaat 8704  
 cagagaagaa aacagcccc aaccagcagg agcggcctgg cacatggacc ggcctgagcg 8764  
 atgtgcactc cacccaagcc aggcctccag ggggcctgat ttctctctca ctgtctcttt 8824  
 ttttaaaatg gttgcacggc tctgccccat ggggggcctt ttttacacac tgcgaggccc 8884  
 agctttctag gggacttttg cacatgcat gcagctcagc tgggagctgc ttaggtggaa 8944  
 aactccaaat aaagtgcgcc tctcgcc 8971

<210> 44

<211> 2705

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 44

Met Pro Ser Thr Glu Lys Asp Leu Ala Glu Asp Ala Pro Trp Lys Lys

1

5

10

15

Ile Gln Gln Asn Thr Phe Thr Arg Trp Cys Asn Glu His Leu Lys Cys

20

25

30

Val Gly Lys Arg Leu Thr Asp Leu Gln Arg Asp Leu Ser Asp Gly Leu

35

40

45

Arg Leu Ile Ala Leu Leu Glu Val Leu Ser Gln Lys Arg Met Tyr Arg

50

55

60

Lys Phe His Pro Arg Pro Asn Phe Arg Gln Met Lys Leu Glu Asn Val

65

70

75

80

Ser Val Ala Leu Glu Phe Leu Glu Arg Glu His Ile Lys Leu Val Ser

85

90

95

Ile Asp Ser Lys Ala Ile Val Asp Gly Asn Leu Lys Leu Ile Leu Gly

100

105

110

Leu Ile Trp Thr Leu Ile Leu His Tyr Ser Ile Ser Met Pro Met Trp

115	120	125	
Glu Asp Glu Asp Asp Glu Asp Ala Arg Lys Gln Thr Pro Lys Gln Arg			
130	135	140	
Leu Leu Gly Trp Ile Gln Asn Lys Val Pro Gln Leu Pro Ile Thr Asn			
145	150	155	160
Phe Asn Arg Asp Trp Gln Asp Gly Lys Ala Leu Gly Ala Leu Val Asp			
165	170	175	
Asn Cys Ala Pro Gly Leu Cys Pro Asp Trp Glu Ala Trp Asp Pro Asn			
180	185	190	
Gln Pro Val Glu Asn Ser Arg Glu Ala Met Gln Gln Ala Asp Asp Trp			
195	200	205	
Leu Gly Val Pro Gln Val Ile Ala Pro Glu Glu Ile Val Asp Pro Asn			
210	215	220	
Val Asp Glu His Ser Val Met Thr Tyr Leu Ser Gln Phe Pro Lys Ala			
225	230	235	240
Lys Leu Lys Pro Gly Ala Pro Val Arg Ser Lys Gln Leu Asn Pro Lys			
245	250	255	
Lys Ala Ile Ala Tyr Gly Pro Gly Ile Glu Pro Gln Gly Asn Thr Val			
260	265	270	
Leu Gln Pro Ala His Phe Thr Val Gln Thr Val Asp Ala Gly Val Gly			
275	280	285	
Glu Val Leu Val Tyr Ile Glu Asp Pro Glu Gly His Thr Glu Glu Ala			
290	295	300	
Lys Val Val Pro Asn Asn Asp Lys Asp Arg Thr Tyr Ala Val Ser Tyr			
305	310	315	320
Val Pro Lys Val Ala Gly Leu His Lys Val Thr Val Leu Phe Ala Gly			



325	330	335	
Gln Asn Ile Glu Arg Ser Pro Phe Glu Val Asn Val Gly Met Ala Leu			
340	345	350	
Gly Asp Ala Asn Lys Val Ser Ala Arg Gly Pro Gly Leu Glu Pro Val			
355	360	365	
Gly Asn Val Ala Asn Lys Pro Thr Tyr Phe Asp Ile Tyr Thr Ala Gly			
370	375	380	
Ala Gly Thr Gly Asp Val Ala Val Val Ile Val Asp Pro Gln Gly Arg			
385	390	395	400
Arg Asp Thr Val Glu Val Ala Leu Glu Asp Lys Gly Asp Ser Thr Phe			
405	410	415	
Arg Cys Thr Tyr Arg Pro Ala Met Glu Gly Pro His Thr Val His Val			
420	425	430	
Ala Phe Ala Gly Ala Pro Ile Thr Arg Ser Pro Phe Pro Val His Val			
435	440	445	
Ser Glu Ala Cys Asn Pro Asn Ala Cys Arg Ala Ser Gly Arg Gly Leu			
450	455	460	
Gln Pro Lys Gly Val Arg Val Lys Glu Val Ala Asp Phe Lys Val Phe			
465	470	475	480
Thr Lys Gly Ala Gly Ser Gly Glu Leu Lys Val Thr Val Lys Gly Pro			
485	490	495	
Lys Gly Thr Glu Glu Pro Val Lys Val Arg Glu Ala Gly Asp Gly Val			
500	505	510	
Phe Glu Cys Glu Tyr Tyr Pro Val Val Pro Gly Lys Tyr Val Val Thr			
515	520	525	
Ile Thr Trp Gly Gly Tyr Ala Ile Pro Arg Ser Pro Phe Glu Val Gln			
530	535	540	

Val Ser Pro Glu Ala Gly Val Gln Lys Val Arg Ala Trp Gly Pro Gly			
545	550	555	560
Leu Glu Thr Gly Gln Val Gly Lys Ser Ala Asp Phe Val Val Glu Ala			
	565	570	575
Ile Gly Thr Glu Val Gly Thr Leu Gly Phe Ser Ile Glu Gly Pro Ser			
	580	585	590
Gln Ala Lys Ile Glu Cys Asp Asp Lys Gly Asp Gly Ser Cys Asp Val			
	595	600	605
Arg Tyr Trp Pro Thr Glu Pro Gly Glu Tyr Ala Val His Val Ile Cys			
	610	615	620
Asp Asp Glu Asp Ile Arg Asp Ser Pro Phe Ile Ala His Ile Leu Pro			
625	630	635	640
Ala Pro Pro Asp Cys Phe Pro Asp Lys Val Lys Ala Phe Gly Pro Gly			
	645	650	655
Leu Glu Pro Thr Gly Cys Ile Val Asp Lys Pro Ala Glu Phe Thr Ile			
	660	665	670
Asp Ala Arg Ala Ala Gly Lys Gly Asp Leu Lys Leu Tyr Ala Gln Asp			
	675	680	685
Ala Asp Gly Cys Pro Ile Asp Ile Lys Val Ile Pro Asn Gly Asn Gly			
	690	695	700
Thr Phe Arg Cys Ser Tyr Val Pro Thr Lys Pro Ile Lys His Thr Ile			
705	710	715	720
Ile Ile Ser Trp Gly Gly Val Asn Val Pro Lys Ser Pro Phe Arg Val			
	725	730	735
Asn Val Gly Glu Gly Ser His Pro Glu Arg Val Lys Val Tyr Gly Pro			
	740	745	750

Gly Val Glu Lys Thr Gly Leu Lys Ala Asn Glu Pro Thr Tyr Phe Thr  
 755 760 765  
 Val Asp Cys Ser Glu Ala Gly Gln Gly Asp Val Ser Ile Gly Ile Lys  
 770 775 780  
 Cys Ala Pro Gly Val Val Gly Pro Ala Glu Ala Asp Ile Asp Phe Asp  
 785 790 795 800  
 Ile Ile Lys Asn Asp Asn Asp Thr Phe Thr Val Lys Tyr Thr Pro Pro  
 805 810 815  
 Gly Ala Gly Arg Tyr Thr Ile Met Val Leu Phe Ala Asn Gln Glu Ile  
 820 825 830  
 Pro Ala Ser Pro Phe His Ile Lys Val Asp Pro Ser His Asp Ala Ser  
 835 840 845  
 Lys Val Lys Ala Glu Gly Pro Gly Leu Asn Arg Thr Gly Val Glu Val  
 850 855 860  
 Gly Lys Pro Thr His Phe Thr Val Leu Thr Lys Gly Ala Gly Lys Ala  
 865 870 875 880  
 Lys Leu Asp Val Gln Phe Ala Gly Thr Ala Lys Gly Glu Val Val Arg  
 885 890 895  
 Asp Phe Glu Ile Ile Asp Asn His Asp Tyr Ser Tyr Thr Val Lys Tyr  
 900 905 910  
 Thr Ala Val Gln Gln Gly Asn Met Ala Val Thr Val Thr Tyr Gly Gly  
 915 920 925  
 Asp Pro Val Pro Lys Ser Pro Phe Val Val Asn Val Ala Pro Pro Leu  
 930 935 940  
 Asp Leu Ser Lys Ile Lys Val Gln Gly Leu Asn Ser Lys Val Ala Val  
 945 950 955 960  
 Gly Gln Glu Gln Ala Phe Ser Val Asn Thr Arg Gly Ala Gly Gly Gln

965	970	975	
Gly Gln Leu Asp Val Arg Met Thr Ser Pro Ser Arg Arg Pro Ile Pro			
980	985	990	
Cys Lys Leu Glu Pro Gly Gly Gly Ala Glu Ala Gln Ala Val Arg Tyr			
995	1000	1005	
Met Pro Pro Glu Glu Gly Pro Tyr Lys Val Asp Ile Thr Tyr Asp Gly			
1010	1015	1020	
His Pro Val Pro Gly Ser Pro Phe Ala Val Glu Gly Val Leu Pro Pro			
1025	1030	1035	1040
Asp Pro Ser Lys Val Cys Ala Tyr Gly Pro Gly Leu Lys Gly Gly Leu			
1045	1050	1055	
Val Gly Thr Pro Ala Pro Phe Ser Ile Asp Thr Lys Gly Ala Gly Thr			
1060	1065	1070	
Gly Gly Leu Gly Leu Thr Val Glu Gly Pro Cys Glu Ala Lys Ile Glu			
1075	1080	1085	
Cys Gln Asp Asn Gly Asp Gly Ser Cys Ala Val Ser Tyr Leu Pro Thr			
1090	1095	1100	
Glu Pro Gly Glu Tyr Thr Ile Asn Ile Leu Phe Ala Glu Ala His Ile			
1105	1110	1115	1120
Pro Gly Ser Pro Phe Lys Ala Thr Ile Arg Pro Val Phe Asp Pro Ser			
1125	1130	1135	
Lys Val Arg Ala Ser Gly Pro Gly Leu Glu Arg Gly Lys Val Gly Glu			
1140	1145	1150	
Ala Ala Thr Phe Thr Val Asp Cys Ser Glu Ala Gly Glu Ala Glu Leu			
1155	1160	1165	
Thr Ile Glu Ile Leu Ser Asp Ala Gly Val Lys Ala Glu Val Leu Ile			

1170	1175	1180	
His Asn Asn Ala Asp Gly Thr Tyr His Ile Thr Tyr Ser Pro Ala Phe			
1185	1190	1195	1200
Pro Gly Thr Tyr Thr Ile Thr Ile Lys Tyr Gly Gly His Pro Val Pro			
1205	1210	1215	
Lys Phe Pro Thr Arg Val His Val Gln Pro Ala Val Asp Thr Ser Gly			
1220	1225	1230	
Val Lys Val Ser Gly Pro Gly Val Glu Pro His Gly Val Leu Arg Glu			
1235	1240	1245	
Val Thr Thr Glu Phe Thr Val Asp Ala Arg Ser Leu Thr Ala Thr Gly			
1250	1255	1260	
Gly Asn His Val Thr Ala Arg Val Leu Asn Pro Ser Gly Ala Lys Thr			
1265	1270	1275	1280
Asp Thr Tyr Val Thr Asp Asn Gly Asp Gly Thr Tyr Arg Val Gln Tyr			
1285	1290	1295	
Thr Ala Tyr Glu Glu Gly Val His Leu Val Glu Val Leu Tyr Asp Glu			
1300	1305	1310	
Val Ala Val Pro Lys Ser Pro Phe Arg Val Gly Val Thr Glu Gly Cys			
1315	1320	1325	
Asp Pro Thr Arg Val Arg Ala Phe Gly Pro Gly Leu Glu Gly Gly Leu			
1330	1335	1340	
Val Asn Lys Ala Asn Arg Phe Thr Val Glu Thr Arg Gly Ala Gly Thr			
1345	1350	1355	1360
Gly Gly Leu Gly Leu Ala Ile Glu Gly Pro Ser Glu Ala Lys Met Ser			
1365	1370	1375	
Cys Lys Asp Asn Lys Asp Gly Ser Cys Thr Val Glu Tyr Ile Pro Phe			
1380	1385	1390	

Thr Pro Gly Asp Tyr Asp Val Asn Ile Thr Phe Gly Gly Arg Pro Ile  
 1395 1400 1405  
 Pro Gly Ser Pro Phe Arg Val Pro Val Lys Asp Val Val Asp Pro Gly  
 1410 1415 1420  
 Lys Val Lys Cys Ser Gly Pro Gly Leu Gly Ala Gly Val Arg Ala Arg  
 1425 1430 1435 1440  
 Val Pro Gln Thr Phe Thr Val Asp Cys Ser Gln Ala Gly Arg Ala Pro  
 1445 1450 1455  
 Leu Gln Val Ala Val Leu Gly Pro Thr Gly Val Ala Glu Pro Val Glu  
 1460 1465 1470  
 Val Arg Asp Asn Gly Asp Gly Thr His Thr Val His Tyr Thr Pro Ala  
 1475 1480 1485  
 Thr Asp Gly Pro Tyr Thr Val Ala Val Lys Tyr Ala Asp Gln Glu Val  
 1490 1495 1500  
 Pro Arg Ser Pro Phe Lys Ile Lys Val Leu Pro Ala His Asp Ala Ser  
 1505 1510 1515 1520  
 Lys Val Arg Ala Ser Gly Pro Gly Leu Asn Ala Ser Gly Ile Pro Ala  
 1525 1530 1535  
 Ser Leu Pro Val Glu Phe Thr Ile Asp Ala Arg Asp Ala Gly Glu Gly  
 1540 1545 1550  
 Leu Leu Thr Val Gln Ile Leu Gly Pro Glu Gly Lys Pro Lys Lys Ala  
 1555 1560 1565  
 Asn Ile Arg Asp Asn Gly Asp Gly Thr Tyr Ala Val Ser Tyr Leu Pro  
 1570 1575 1580  
 Asp Met Ser Gly Arg Tyr Thr Ile Thr Ile Lys Tyr Gly Gly Asp Glu  
 1585 1590 1595 1600

Ile Pro Tyr Ser Pro Phe Arg Ile His Ala Leu Pro Thr Gly Asp Ala  
 1605 1610 1615  
 Ser Lys Cys Leu Val Thr Val Ser Ile Gly Gly His Gly Leu Gly Ala  
 1620 1625 1630  
 Cys Leu Gly Pro Arg Ile Gln Ile Gly Gln Glu Thr Val Ile Thr Val  
 1635 1640 1645  
 Asp Ala Lys Ala Ala Gly Glu Gly Lys Val Thr Cys Thr Val Ser Thr  
 1650 1655 1660  
 Pro Asp Gly Ala Glu Leu Asp Val Asp Val Val Glu Asn His Asp Gly  
 1665 1670 1675 1680  
 Thr Phe Asp Ile Tyr Tyr Thr Ala Pro Glu Pro Gly Lys Tyr Val Ile  
 1685 1690 1695  
 Thr Ile Arg Phe Gly Gly Glu His Ile Pro Asn Ser Pro Phe His Val  
 1700 1705 1710  
 Leu Ala Cys Asp Pro Leu Pro His Glu Glu Glu Pro Ser Glu Val Pro  
 1715 1720 1725  
 Gln Leu Arg Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Pro Gly Ala Arg Pro Thr  
 1730 1735 1740  
 His Trp Ala Thr Glu Glu Pro Val Val Pro Val Glu Pro Met Glu Ser  
 1745 1750 1755 1760  
 Met Leu Arg Pro Phe Asn Leu Val Ile Pro Phe Ala Val Gln Lys Gly  
 1765 1770 1775  
 Glu Leu Thr Gly Glu Val Arg Met Pro Ser Gly Lys Thr Ala Arg Pro  
 1780 1785 1790  
 Asn Ile Thr Asp Asn Lys Asp Gly Thr Ile Thr Val Arg Tyr Ala Pro  
 1795 1800 1805  
 Thr Glu Lys Gly Leu His Gln Met Gly Ile Lys Tyr Asp Gly Asn His

1810	1815	1820	
Ile Pro Gly Ser Pro Leu Gln Phe Tyr Val Asp Ala Ile Asn Ser Arg			
1825	1830	1835	1840
His Val Ser Ala Tyr Gly Pro Gly Leu Ser His Gly Met Val Asn Lys			
1845	1850	1855	
Pro Ala Thr Phe Thr Ile Val Thr Lys Asp Ala Gly Glu Gly Gly Leu			
1860	1865	1870	
Ser Leu Ala Val Glu Gly Pro Ser Lys Ala Glu Ile Thr Cys Lys Asp			
1875	1880	1885	
Asn Lys Asp Gly Thr Cys Thr Val Ser Tyr Leu Pro Thr Ala Pro Gly			
1890	1895	1900	
Asp Tyr Ser Ile Ile Val Arg Phe Asp Asp Lys His Ile Pro Gly Ser			
1905	1910	1915	1920
Pro Phe Thr Ala Lys Ile Thr Gly Asp Asp Ser Met Arg Thr Ser Gln			
1925	1930	1935	
Leu Asn Val Gly Thr Ser Thr Asp Val Ser Leu Lys Ile Thr Glu Ser			
1940	1945	1950	
Asp Leu Ser Gln Leu Thr Ala Ser Ile Arg Ala Pro Ser Gly Asn Glu			
1955	1960	1965	
Glu Pro Cys Leu Leu Lys Arg Leu Pro Asn Arg His Ile Gly Ile Ser			
1970	1975	1980	
Phe Thr Pro Lys Glu Val Gly Glu His Val Val Ser Val Arg Lys Ser			
1985	1990	1995	2000
Gly Lys His Val Thr Asn Ser Pro Phe Lys Ile Leu Val Gly Pro Ser			
2005	2010	2015	
Glu Ile Gly Asp Ala Ser Lys Val Arg Val Trp Gly Lys Gly Leu Ser			



2020	2025	2030	
Glu Gly His Thr Phe Gln Val Ala Glu Phe Ile Val Asp Thr Arg Asn			
2035	2040	2045	
Ala Gly Tyr Gly Gly Leu Gly Leu Ser Ile Glu Gly Pro Ser Lys Val			
2050	2055	2060	
Asp Ile Asn Cys Glu Asp Met Glu Asp Gly Thr Cys Lys Val Thr Tyr			
2065	2070	2075	2080
Cys Pro Thr Glu Pro Gly Thr Tyr Ile Ile Asn Ile Lys Phe Ala Asp			
2085	2090	2095	
Lys His Val Pro Gly Ser Pro Phe Thr Val Lys Val Thr Gly Glu Gly			
2100	2105	2110	
Arg Met Lys Glu Ser Ile Thr Arg Arg Arg Gln Ala Pro Ser Ile Ala			
2115	2120	2125	
Thr Ile Gly Ser Thr Cys Asp Leu Asn Leu Lys Ile Pro Gly Asn Trp			
2130	2135	2140	
Phe Gln Met Val Ser Ala Gln Glu Arg Leu Thr Arg Thr Phe Thr Arg			
2145	2150	2155	2160
Ser Ser His Thr Tyr Thr Arg Thr Glu Arg Thr Glu Ile Ser Lys Thr			
2165	2170	2175	
Arg Gly Gly Glu Thr Lys Pro Glu Val Arg Val Glu Glu Ser Thr Gln			
2180	2185	2190	
Val Gly Gly Asp Pro Phe Pro Ala Val Phe Gly Asp Phe Leu Gly Arg			
2195	2200	2205	
Glu Arg Leu Gly Ser Phe Gly Ser Ile Thr Arg Gln Gln Glu Gly Glu			
2210	2215	2220	
Ala Ser Ser Gln Asp Met Thr Ala Gln Val Thr Ser Pro Ser Gly Lys			
2225	2230	2235	2240

Val Glu Ala Ala Glu Ile Val Glu Gly Glu Asp Ser Ala Tyr Ser Val  
 2245 2250 2255  
 Arg Phe Val Pro Gln Glu Met Gly Pro His Thr Val Ala Val Lys Tyr  
 2260 2265 2270  
 Arg Gly Gln His Val Pro Gly Ser Pro Phe Gln Phe Thr Val Gly Pro  
 2275 2280 2285  
 Leu Gly Glu Gly Gly Ala His Lys Val Arg Ala Gly Arg Ala Gly Leu  
 2290 2295 2300  
 Glu Arg Gly Val Ala Gly Val Pro Ala Glu Phe Ser Ile Trp Thr Arg  
 2305 2310 2315 2320  
 Glu Ala Gly Ala Gly Gly Leu Ser Ile Ala Val Glu Gly Pro Ser Lys  
 2325 2330 2335  
 Ala Glu Ile Ala Phe Glu Asp Arg Lys Asp Gly Ser Cys Gly Val Ser  
 2340 2345 2350  
 Tyr Val Val Gln Glu Pro Gly Asp Tyr Glu Val Ser Ile Lys Phe Asn  
 2355 2360 2365  
 Asp Glu His Ile Pro Asp Ser Pro Phe Val Val Pro Val Ala Ser Leu  
 2370 2375 2380  
 Ser Asp Asp Ala Arg Arg Leu Thr Val Thr Ser Leu Gln Glu Thr Gly  
 2385 2390 2395 2400  
 Leu Lys Val Asn Gln Pro Ala Ser Phe Ala Val Gln Leu Asn Gly Ala  
 2405 2410 2415  
 Arg Gly Val Ile Asp Ala Arg Val His Thr Pro Ser Gly Ala Val Glu  
 2420 2425 2430  
 Glu Cys Tyr Val Ser Glu Leu Asp Ser Asp Lys His Thr Ile Arg Phe  
 2435 2440 2445

Ile Pro His Glu Asn Gly Val His Ser Ile Asp Val Lys Phe Asn Gly  
 2450                      2455                      2460  
 Ala His Ile Pro Gly Ser Pro Phe Lys Ile Arg Val Gly Glu Gln Ser  
 2465                      2470                      2475                      2480  
 Gln Ala Gly Asp Pro Gly Leu Val Ser Ala Tyr Gly Pro Gly Leu Glu  
 2485                      2490                      2495  
 Gly Gly Thr Thr Gly Val Ser Ser Glu Phe Ile Val Asn Thr Leu Asn  
 2500                      2505                      2510  
 Ala Gly Ser Gly Ala Leu Ser Val Thr Ile Asp Gly Pro Ser Lys Val  
 2515                      2520                      2525  
 Gln Leu Asp Cys Arg Glu Cys Pro Glu Gly His Val Val Thr Tyr Thr  
 2530                      2535                      2540  
 Pro Met Ala Pro Gly Asn Tyr Leu Ile Ala Ile Lys Tyr Gly Gly Pro  
 2545                      2550                      2555                      2560  
 Gln His Ile Val Gly Ser Pro Phe Lys Ala Lys Val Thr Gly Pro Arg  
 2565                      2570                      2575  
 Leu Ser Gly Gly His Ser Leu His Glu Thr Ser Thr Val Leu Val Glu  
 2580                      2585                      2590  
 Thr Val Thr Lys Ser Ser Ser Ser Arg Gly Ser Ser Tyr Ser Ser Ile  
 2595                      2600                      2605  
 Pro Lys Phe Ser Ser Asp Ala Ser Lys Val Val Thr Arg Gly Pro Gly  
 2610                      2615                      2620  
 Leu Ser Gln Ala Phe Val Gly Gln Lys Asn Ser Phe Thr Val Asp Cys  
 2625                      2630                      2635                      2640  
 Ser Lys Ala Gly Thr Asn Met Met Met Val Gly Val His Gly Pro Lys  
 2645                      2650                      2655  
 Thr Pro Cys Glu Glu Val Tyr Val Lys His Met Gly Asn Arg Val Tyr

2660 2665 2670  
 Asn Val Thr Tyr Thr Val Lys Glu Lys Gly Asp Tyr Ile Leu Ile Val

2675 2680 2685  
 Lys Trp Gly Asp Glu Ser Val Pro Gly Ser Pro Phe Lys Val Lys Val

2690 2695 2700

Pro

2705

<210> 45

<211> 2016

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (210).. (1352)

<400> 45

ggcacgagga gcagcgcccg cgccctccgc gccttctccg ccgggacctc gagcgaaaga 60  
 cgcccgcccg ccgcccagcc ctgcctccc tgeccaccgg gccaccgcg ccgccacccc 120  
 gaccccgctg cgcacggcct gtccgtgca caccagcttg ttggcgtctt cgtcgccgcg 180  
 ctgcccccg gctactcctg cgcgccaca atg agc tcc cgc atc gcc agg gcg 233

Met Ser Ser Arg Ile Ala Arg Ala

1

5

ctc gcc tta gtc gtc acc ctt ctc cac ttg acc agg ctg gcg ctc tcc 281

Leu Ala Leu Val Val Thr Leu Leu His Leu Thr Arg Leu Ala Leu Ser

10

15

20

acc tgc ccc gct gcc tgc cac tgc ccc ctg gag gcg ccc aag tgc gcg 329

Thr Cys Pro Ala Ala Cys His Cys Pro Leu Glu Ala Pro Lys Cys Ala

25	30	35	40	
ccg gga gtc ggg ctg gtc cgg gac ggc tgc ggc tgc tgt aag gtc tgc	377			
Pro Gly Val Gly Leu Val Arg Asp Gly Cys Gly Cys Cys Lys Val Cys				
45	50	55		
gcc aag cag ctc aac gag gac tgc agc aaa acg cag ccc tgc gac cac	425			
Ala Lys Gln Leu Asn Glu Asp Cys Ser Lys Thr Gln Pro Cys Asp His				
60	65	70		
acc aag ggg ctg gaa tgc aac ttc ggc gcc agc tcc acc gct ctg aag	473			
Thr Lys Gly Leu Glu Cys Asn Phe Gly Ala Ser Ser Thr Ala Leu Lys				
75	80	85		
ggg atc tgc aga gct cag tca gag ggc aga ccc tgt gaa tat aac tcc	521			
Gly Ile Cys Arg Ala Gln Ser Glu Gly Arg Pro Cys Glu Tyr Asn Ser				
90	95	100		
aga atc tac caa aac ggg gaa agt ttc cag ccc aac tgt aaa cat cag	569			
Arg Ile Tyr Gln Asn Gly Glu Ser Phe Gln Pro Asn Cys Lys His Gln				
105	110	115	120	
tgc aca tgt att gat ggc gcc gtg ggc tgc att cct ctg tgt ccc caa	617			
Cys Thr Cys Ile Asp Gly Ala Val Gly Cys Ile Pro Leu Cys Pro Gln				
125	130	135		
gaa cta tct ctc ccc aac ttg ggc tgt ccc aac cct cgg ctg gtc aaa	665			
Glu Leu Ser Leu Pro Asn Leu Gly Cys Pro Asn Pro Arg Leu Val Lys				
140	145	150		
gtt acc ggg cag tgc tgc gag gag tgg gtc tgt gac gag gat agt atc	713			
Val Thr Gly Gln Cys Cys Glu Glu Trp Val Cys Asp Glu Asp Ser Ile				
155	160	165		
aag gac ccc atg gag gac cag gac ggc ctc ctt ggc aag gag ctg gga	761			

Lys Asp Pro Met Glu Asp Gln Asp Gly Leu Leu Gly Lys Glu Leu Gly  
 170 175 180  
 ttc gat gcc tcc gag gtg gag ttg acg aga aac aat gaa ttg att gca 809  
 Phe Asp Ala Ser Glu Val Glu Leu Thr Arg Asn Asn Glu Leu Ile Ala  
 185 190 195 200  
 gtt gga aaa ggc agc tca ctg aag cgg ctc cct gtt ttt gga atg gag 857  
 Val Gly Lys Gly Ser Ser Leu Lys Arg Leu Pro Val Phe Gly Met Glu  
 205 210 215  
 cct cgc atc cta tac aac cct tta caa ggc cag aaa tgt att gtt caa 905  
 Pro Arg Ile Leu Tyr Asn Pro Leu Gln Gly Gln Lys Cys Ile Val Gln  
 220 225 230  
 aca act tca tgg tcc cag tgc tca aag acc tgt gga act ggt atc tcc 953  
 Thr Thr Ser Trp Ser Gln Cys Ser Lys Thr Cys Gly Thr Gly Ile Ser  
 235 240 245  
 aca cga gtt acc aat gac aac cct gag tgc cgc ctt gtg aaa gaa acc 1001  
 Thr Arg Val Thr Asn Asp Asn Pro Glu Cys Arg Leu Val Lys Glu Thr  
 250 255 260  
 cgg att tgt gag gtg cgg cct tgt gga cag cca gtg tac agc agc ctg 1049  
 Arg Ile Cys Glu Val Arg Pro Cys Gly Gln Pro Val Tyr Ser Ser Leu  
 265 270 275 280  
 aaa aag ggc aag aaa tgc agc aag acc aag aaa tcc ccc gaa cca gtc 1097  
 Lys Lys Gly Lys Lys Cys Ser Lys Thr Lys Lys Ser Pro Glu Pro Val  
 285 290 295  
 agg ttt act tac gct gga tgt ttg agt gtg aag aaa tac cgg ccc aag 1145  
 Arg Phe Thr Tyr Ala Gly Cys Leu Ser Val Lys Lys Tyr Arg Pro Lys  
 300 305 310  
 tac tgc ggt tcc tgc gtg gac ggc cga tgc tgc acg ccc cag ctg acc 1193

Tyr Cys Gly Ser Cys Val Asp Gly Arg Cys Cys Thr Pro Gln Leu Thr

315

320

325

agg act gtg aag atg cgg ttc cgc tgc gaa gat ggg gag aca ttt tcc 1241

Arg Thr Val Lys Met Arg Phe Arg Cys Glu Asp Gly Glu Thr Phe Ser

330

335

340

aag aac gtc atg atg atc cag tcc tgc aaa tgc aac tac aac tgc ccg 1289

Lys Asn Val Met Met Ile Gln Ser Cys Lys Cys Asn Tyr Asn Cys Pro

345

350

355

360

cat gcc aat gaa gca gcg ttt ccc ttc tac agg ctg ttc aat gac att 1337

His Ala Asn Glu Ala Ala Phe Pro Phe Tyr Arg Leu Phe Asn Asp Ile

365

370

375

cac aaa ttt agg gac taaatgctac ctgggtttcc agggcacacc tagacaaaca 1392

His Lys Phe Arg Asp

380

agggagaaga gtgtcagaat cagaatcatg gagaaaatgg gcgggggtgg tgtgggtgat 1452

gggactcatt gtagaaagga agccttgctc attcttgagg agcattaagg tatttcgaaa 1512

ctgccaaggg tgctgggtgcg gatggacact aatgcagcca cgattggaga atactttgct 1572

tcatagtatt ggagcacatg ttactgcttc attttgagc ttgtggagtt gatgacttgc 1632

tgttttctgt ttglaaatta ttgctaagc atatttctc taggcttttt tccttttggg 1692

gttctacagt cglaaaagag ataataagat tagttggaca gtttaaagct tttattcgtc 1752

ctttgacaaa aglaaatggg agggcattcc atcccttcc gaagggggac actccatgag 1812

tgctctgag aggcagctat ctgcactcta aacigcaaac agaaatcagg tgttttaaga 1872

ctgaatgttt tatttatcaa aatgtagctt ttggggaggg aggggaaatg taatactgga 1932

ataatttgta aatgatttta attttatatt cagtgaaaag attttattta tggaaattaac 1992

catttaataa agaaatattt acct 2016

&lt;211&gt; 381

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 46

Met Ser Ser Arg Ile Ala Arg Ala Leu Ala Leu Val Val Thr Leu Leu

1 5 10 15

His Leu Thr Arg Leu Ala Leu Ser Thr Cys Pro Ala Ala Cys His Cys

20 25 30

Pro Leu Glu Ala Pro Lys Cys Ala Pro Gly Val Gly Leu Val Arg Asp

35 40 45

Gly Cys Gly Cys Cys Lys Val Cys Ala Lys Gln Leu Asn Glu Asp Cys

50 55 60

Ser Lys Thr Gln Pro Cys Asp His Thr Lys Gly Leu Glu Cys Asn Phe

65 70 75 80

Gly Ala Ser Ser Thr Ala Leu Lys Gly Ile Cys Arg Ala Gln Ser Glu

85 90 95

Gly Arg Pro Cys Glu Tyr Asn Ser Arg Ile Tyr Gln Asn Gly Glu Ser

100 105 110

Phe Gln Pro Asn Cys Lys His Gln Cys Thr Cys Ile Asp Gly Ala Val

115 120 125

Gly Cys Ile Pro Leu Cys Pro Gln Glu Leu Ser Leu Pro Asn Leu Gly

130 135 140

Cys Pro Asn Pro Arg Leu Val Lys Val Thr Gly Gln Cys Cys Glu Glu

145 150 155 160

Trp Val Cys Asp Glu Asp Ser Ile Lys Asp Pro Met Glu Asp Gln Asp

165 170 175



Gly Leu Leu Gly Lys Glu Leu Gly Phe Asp Ala Ser Glu Val Glu Leu  
 180 185 190  
 Thr Arg Asn Asn Glu Leu Ile Ala Val Gly Lys Gly Ser Ser Leu Lys  
 195 200 205  
 Arg Leu Pro Val Phe Gly Met Glu Pro Arg Ile Leu Tyr Asn Pro Leu  
 210 215 220  
 Gln Gly Gln Lys Cys Ile Val Gln Thr Thr Ser Trp Ser Gln Cys Ser  
 225 230 235 240  
 Lys Thr Cys Gly Thr Gly Ile Ser Thr Arg Val Thr Asn Asp Asn Pro  
 245 250 255  
 Glu Cys Arg Leu Val Lys Glu Thr Arg Ile Cys Glu Val Arg Pro Cys  
 260 265 270  
 Gly Gln Pro Val Tyr Ser Ser Leu Lys Lys Gly Lys Lys Cys Ser Lys  
 275 280 285  
 Thr Lys Lys Ser Pro Glu Pro Val Arg Phe Thr Tyr Ala Gly Cys Leu  
 290 295 300  
 Ser Val Lys Lys Tyr Arg Pro Lys Tyr Cys Gly Ser Cys Val Asp Gly  
 305 310 315 320  
 Arg Cys Cys Thr Pro Gln Leu Thr Arg Thr Val Lys Met Arg Phe Arg  
 325 330 335  
 Cys Glu Asp Gly Glu Thr Phe Ser Lys Asn Val Met Met Ile Gln Ser  
 340 345 350  
 Cys Lys Cys Asn Tyr Asn Cys Pro His Ala Asn Glu Ala Ala Phe Pro  
 355 360 365  
 Phe Tyr Arg Leu Phe Asn Asp Ile His Lys Phe Arg Asp  
 370 375 380

&lt;210&gt; 47

&lt;211&gt; 2743

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (240).. (2387)

&lt;400&gt; 47

```

gaattccgca gggcgcgggc accggggcgc gggcagggt cggagccacc gcgcagggtcc 60
tagggccgcg gccgggcccc gccacgcgcg cacacgcccc tcgatgactt tcctccgggg 120
cgcgcgcgcg tgagcccggg gcgagggctg tcttcccgga gacccgaccc cggcagcgcg 180
ggcgggccac ttctcctgtg cctccgcccc ctgctccact ccccgccgcc gccgcgcgg 239
atg cca agc acc agc ttt cca gtc cct tcc aag ttt cca ctt ggc cct 287
Met Pro Ser Thr Ser Phe Pro Val Pro Ser Lys Phe Pro Leu Gly Pro
      1           5           10           15
gcg gct gcg gtc ttc ggg aga gga gaa act ttg ggg ccc gcg ccg cgc 335
Ala Ala Ala Val Phe Gly Arg Gly Glu Thr Leu Gly Pro Ala Pro Arg
           20           25           30
gcc ggc ggc acc atg aag tca gcg gag gaa gaa cac tat ggc tat gca 383
Ala Gly Gly Thr Met Lys Ser Ala Glu Glu Glu His Tyr Gly Tyr Ala
           35           40           45
tcc tcc aac gtc agc ccc gcc ctg ccg ctc ccc acg gcg cac tcc acc 431
Ser Ser Asn Val Ser Pro Ala Leu Pro Leu Pro Thr Ala His Ser Thr
           50           55           60
ctg ccg gcc ccg tgc cac aac ctt cag acc tcc aca ccg ggc atc atc 479
Leu Pro Ala Pro Cys His Asn Leu Gln Thr Ser Thr Pro Gly Ile Ile
           65           70           75           80

```

ccg ccg gcg gat cac ccc tcg ggg tac gga gca gct ttg gac ggt ggg 527  
 Pro Pro Ala Asp His Pro Ser Gly Tyr Gly Ala Ala Leu Asp Gly Gly  
                     85                    90                    95  
 ccc gcg ggc tac ttc ctc tcc tcc ggc cac acc agg cct gat ggg gcc 575  
 Pro Ala Gly Tyr Phe Leu Ser Ser Gly His Thr Arg Pro Asp Gly Ala  
                     100                    105                    110  
 cct gcc ctg gag agt cct cgc atc gag ata acc tcg tgc ttg ggc ctg 623  
 Pro Ala Leu Glu Ser Pro Arg Ile Glu Ile Thr Ser Cys Leu Gly Leu  
                     115                    120                    125  
 tac cac aac aat aac cag ttt ttc cac gat gtg gag gtg gaa gac gtc 671  
 Tyr His Asn Asn Asn Gln Phe Phe His Asp Val Glu Val Glu Asp Val  
                     130                    135                    140  
 ctc cct agc tcc aaa cgg tcc ccc tcc acg gcc acg ctg agt ctg ccc 719  
 Leu Pro Ser Ser Lys Arg Ser Pro Ser Thr Ala Thr Leu Ser Leu Pro  
                     145                    150                    155                    160  
 agc ctg gag gcc tac aga gac ccc tcg tgc ctg agc ccg gcc agc agc 767  
 Ser Leu Glu Ala Tyr Arg Asp Pro Ser Cys Leu Ser Pro Ala Ser Ser  
                     165                    170                    175  
 ctg tcc tcc cgg agc tgc aac tcagag gcc tcc tcc tac gag tcc aac 815  
 Leu Ser Ser Arg Ser Cys Asn Ser Glu Ala Ser Ser Tyr Glu Ser Asn  
                     180                    185                    190  
 tac tcg tac ccg tac gcg tcc ccc cag acg tcg cca tgg cag tct ccc 863  
 Tyr Ser Tyr Pro Tyr Ala Ser Pro Gln Thr Ser Pro Trp Gln Ser Pro  
                     195                    200                    205  
 tgc gtg tct ccc aag acc acg gac ccc gag gag ggc ttt ccc cgc ggg 911  
 Cys Val Ser Pro Lys Thr Thr Asp Pro Glu Glu Gly Phe Pro Arg Gly

210	215	220	
ctg ggg gcc tgc aca ctg ctg ggt tcc ccg cag cac tcc ccc tcc acc			959
Leu Gly Ala Cys Thr Leu Leu Gly Ser Pro Gln His Ser Pro Ser Thr			
225	230	235	240
tgc ccc cgc gcc agc gtc act gag gag agc tgg ctg ggt gcc cgc tcc			1007
Ser Pro Arg Ala Ser Val Thr Glu Glu Ser Trp Leu Gly Ala Arg Ser			
245	250	255	
tcc aga ccc gcg tcc cct tgc aac aag agg aag tac agc ctc aac ggc			1055
Ser Arg Pro Ala Ser Pro Cys Asn Lys Arg Lys Tyr Ser Leu Asn Gly			
260	265	270	
cgg cag ccg ccc tac tca ccc cac cac tgc ccc acg ccg tcc ccg cac			1103
Arg Gln Pro Pro Tyr Ser Pro His His Ser Pro Thr Pro Ser Pro His			
275	280	285	
ggc tcc ccg cgg gtc agc gtg acc gac gac tgc tgg ttg ggc aac acc			1151
Gly Ser Pro Arg Val Ser Val Thr Asp Asp Ser Trp Leu Gly Asn Thr			
290	295	300	
acc cag tac acc agc tgc gcc atc gtg gcc gcc atc aac gcg ctg acc			1199
Thr Gln Tyr Thr Ser Ser Ala Ile Val Ala Ala Ile Asn Ala Leu Thr			
305	310	315	320
acc gac agc agc ctg gac ctg gga gat ggc gtc cct gtc aag tcc cgc			1247
Thr Asp Ser Ser Leu Asp Leu Gly Asp Gly Val Pro Val Lys Ser Arg			
325	330	335	
aag acc acc ctg gag cag ccg ccc tca gtg gcg ctc aag gtg gag ccc			1295
Lys Thr Thr Leu Glu Gln Pro Pro Ser Val Ala Leu Lys Val Glu Pro			
340	345	350	
gtc ggg gag gac ctg ggc agc ccc ccg ccc ccg gcc gac ttc gcg ccc			1343
Val Gly Glu Asp Leu Gly Ser Pro Pro Pro Pro Ala Asp Phe Ala Pro			

355	360	365	
gaa gac tac tcc tct ttc cag cac atc agg aag ggc ggc ttc tgc gac			1391
Glu Asp Tyr Ser Ser Phe Gln His Ile Arg Lys Gly Gly Phe Cys Asp			
370	375	380	
cag tac ctg gcg gtg ccg cag cac ccc tac cag tgg gcg aag ccc aag			1439
Gln Tyr Leu Ala Val Pro Gln His Pro Tyr Gln Trp Ala Lys Pro Lys			
385	390	395	400
ccc ctg tcc cct acg tcc tac atg agc ccg acc ctg ccc gcc ctg gac			1487
Pro Leu Ser Pro Thr Ser Tyr Met Ser Pro Thr Leu Pro Ala Leu Asp			
405	410	415	
tgg cag ctg ccg tcc cac tca ggc ccg tat gag ctt cgg att gag gtg			1535
Trp Gln Leu Pro Ser His Ser Gly Pro Tyr Glu Leu Arg Ile Glu Val			
420	425	430	
cag ccc aag tcc cac cac cga gcc cac tac gag acg gag ggc agc ccg			1583
Gln Pro Lys Ser His His Arg Ala His Tyr Glu Thr Glu Gly Ser Arg			
435	440	445	
ggg gcc gtg aag gcg tgc gcc gga gga cac ccc atc gtg cag ctg cat			1631
Gly Ala Val Lys Ala Ser Ala Gly Gly His Pro Ile Val Gln Leu His			
450	455	460	
ggc tac ttg gag aat gag ccg ctg atg ctg cag ctt ttc att ggg acg			1679
Gly Tyr Leu Glu Asn Glu Pro Leu Met Leu Gln Leu Phe Ile Gly Thr			
465	470	475	480
gcg gac gac cgc ctg ctg cgc ccg cac gcc ttc tac cag gtg cac cgc			1727
Ala Asp Asp Arg Leu Leu Arg Pro His Ala Phe Tyr Gln Val His Arg			
485	490	495	
atc aca ggg aag acc gtg tcc acc acc agc cac gag gct atc ctc tcc			1775

Ile Thr Gly Lys Thr Val Ser Thr Thr Ser His Glu Ala Ile Leu Ser  
 500 505 510  
 aac acc aaa gtc ctg gag atc cca ctc ctg ccg gag aac agc atg cga 1823  
 Asn Thr Lys Val Leu Glu Ile Pro Leu Leu Pro Glu Asn Ser Met Arg  
 515 520 525  
 gcc gtc att gac tgt gcc gga atc ctg aaa ctc aga aac tcc gac att 1871  
 Ala Val Ile Asp Cys Ala Gly Ile Leu Lys Leu Arg Asn Ser Asp Ile  
 530 535 540  
 gaa ctt cgg aaa gga gag acg gac atc ggg agg aag aac aca cgg gta 1919  
 Glu Leu Arg Lys Gly Glu Thr Asp Ile Gly Arg Lys Asn Thr Arg Val  
 545 550 555 560  
 cgg ctg gtg ttc cgc gtt cac gtc ccg caa ccc agc ggc cgc acg ctg 1967  
 Arg Leu Val Phe Arg Val His Val Pro Gln Pro Ser Gly Arg Thr Leu  
 565 570 575  
 tcc ctg cag gtg gcc tcc aac ccc atc gaa tgc tcc cag cgc tca gct 2015  
 Ser Leu Gln Val Ala Ser Asn Pro Ile Glu Cys Ser Gln Arg Ser Ala  
 580 585 590  
 cag gag ctg cct ctg gtg gag aag cag agc acg gac agc tat ccg gtc 2063  
 Gln Glu Leu Pro Leu Val Glu Lys Gln Ser Thr Asp Ser Tyr Pro Val  
 595 600 605  
 gtg ggc ggg aag aag atg gtc ctg tct ggc cac aac ttc ctg cag gac 2111  
 Val Gly Gly Lys Lys Met Val Leu Ser Gly His Asn Phe Leu Gln Asp  
 610 615 620  
 tcc aag gtc att ttc gtg gag aaa gcc cca gat ggc cac cat gtc tgg 2159  
 Ser Lys Val Ile Phe Val Glu Lys Ala Pro Asp Gly His His Val Trp  
 625 630 635 640  
 gag atg gaa gcg aaa act gac cgg gac ctg tgc aag ccg aat tct ctg 2207

Glu Met Glu Ala Lys Thr Asp Arg Asp Leu Cys Lys Pro Asn Ser Leu  
 645 650 655  
 gtg gtt gag atc ccg cca ttt cgg aat cag agg ata acc agc ccc gtt 2255  
 Val Val Glu Ile Pro Pro Phe Arg Asn Gln Arg Ile Thr Ser Pro Val  
 660 665 670  
 cac gtc agt ttc tac gtc tgc aac ggg aag aga aag cga agc cag tac 2303  
 His Val Ser Phe Tyr Val Cys Asn Gly Lys Arg Lys Arg Ser Gln Tyr  
 675 680 685  
 cag cgt ttc acc tac ctt ccc gcc aac ggt aac gcc atc ttt cta acc 2351  
 Gln Arg Phe Thr Tyr Leu Pro Ala Asn Gly Asn Ala Ile Phe Leu Thr  
 690 695 700  
 gta agc cgt gaa cat gag cgc gtg ggg tgc ttt ttc taaagacgca 2397  
 Val Ser Arg Glu His Glu Arg Val Gly Cys Phe Phe  
 705 710 715  
 gaaacgacgt cgccgtaaag cagcgtggcg tgttgacat tlaactgtgt gatgtccgt 2457  
 tagtgagacc gagccatcga tgccctgaaa aggaaaggaa aagggaagct tcggatgcat 2517  
 tttccttgat cccgttggg ggtggggggc gggggttgca tactcagata gtcacggtta 2577  
 ttttgcttct tgcgaatgta taacagccaa ggggaaaaca tggctcttct gtcicaaaaa 2637  
 actgaggggg tcctgggtgtg catttgcacc ctaaagctgc ttacggtgaa aaggcaaata 2697  
 ggtatagcta ttttgcaggc accttagga ataaactttg ctttta 2743

&lt;210&gt; 48

&lt;211&gt; 716

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 48

Met Pro Ser Thr Ser Phe Pro Val Pro Ser Lys Phe Pro Leu Gly Pro

1	5	10	15
Ala Ala Ala Val Phe Gly Arg Gly Glu Thr Leu Gly Pro Ala Pro Arg			
20	25	30	
Ala Gly Gly Thr Met Lys Ser Ala Glu Glu Glu His Tyr Gly Tyr Ala			
35	40	45	
Ser Ser Asn Val Ser Pro Ala Leu Pro Leu Pro Thr Ala His Ser Thr			
50	55	60	
Leu Pro Ala Pro Cys His Asn Leu Gln Thr Ser Thr Pro Gly Ile Ile			
65	70	75	80
Pro Pro Ala Asp His Pro Ser Gly Tyr Gly Ala Ala Leu Asp Gly Gly			
85	90	95	
Pro Ala Gly Tyr Phe Leu Ser Ser Gly His Thr Arg Pro Asp Gly Ala			
100	105	110	
Pro Ala Leu Glu Ser Pro Arg Ile Glu Ile Thr Ser Cys Leu Gly Leu			
115	120	125	
Tyr His Asn Asn Asn Gln Phe Phe His Asp Val Glu Val Glu Asp Val			
130	135	140	
Leu Pro Ser Ser Lys Arg Ser Pro Ser Thr Ala Thr Leu Ser Leu Pro			
145	150	155	160
Ser Leu Glu Ala Tyr Arg Asp Pro Ser Cys Leu Ser Pro Ala Ser Ser			
165	170	175	
Leu Ser Ser Arg Ser Cys Asn Ser Glu Ala Ser Ser Tyr Glu Ser Asn			
180	185	190	
Tyr Ser Tyr Pro Tyr Ala Ser Pro Gln Thr Ser Pro Trp Gln Ser Pro			
195	200	205	
Cys Val Ser Pro Lys Thr Thr Asp Pro Glu Glu Gly Phe Pro Arg Gly			



210	215	220	
Leu Gly Ala Cys Thr Leu Leu Gly Ser Pro Gln His Ser Pro Ser Thr			
225	230	235	240
Ser Pro Arg Ala Ser Val Thr Glu Glu Ser Trp Leu Gly Ala Arg Ser			
245	250	255	
Ser Arg Pro Ala Ser Pro Cys Asn Lys Arg Lys Tyr Ser Leu Asn Gly			
260	265	270	
Arg Gln Pro Pro Tyr Ser Pro His His Ser Pro Thr Pro Ser Pro His			
275	280	285	
Gly Ser Pro Arg Val Ser Val Thr Asp Asp Ser Trp Leu Gly Asn Thr			
290	295	300	
Thr Gln Tyr Thr Ser Ser Ala Ile Val Ala Ala Ile Asn Ala Leu Thr			
305	310	315	320
Thr Asp Ser Ser Leu Asp Leu Gly Asp Gly Val Pro Val Lys Ser Arg			
325	330	335	
Lys Thr Thr Leu Glu Gln Pro Pro Ser Val Ala Leu Lys Val Glu Pro			
340	345	350	
Val Gly Glu Asp Leu Gly Ser Pro Pro Pro Pro Ala Asp Phe Ala Pro			
355	360	365	
Glu Asp Tyr Ser Ser Phe Gln His Ile Arg Lys Gly Gly Phe Cys Asp			
370	375	380	
Gln Tyr Leu Ala Val Pro Gln His Pro Tyr Gln Trp Ala Lys Pro Lys			
385	390	395	400
Pro Leu Ser Pro Thr Ser Tyr Met Ser Pro Thr Leu Pro Ala Leu Asp			
405	410	415	
Trp Gln Leu Pro Ser His Ser Gly Pro Tyr Glu Leu Arg Ile Glu Val			
420	425	430	

Gln Pro Lys Ser His His Arg Ala His Tyr Glu Thr Glu Gly Ser Arg  
 435 440 445  
 Gly Ala Val Lys Ala Ser Ala Gly Gly His Pro Ile Val Gln Leu His  
 450 455 460  
 Gly Tyr Leu Glu Asn Glu Pro Leu Met Leu Gln Leu Phe Ile Gly Thr  
 465 470 475 480  
 Ala Asp Asp Arg Leu Leu Arg Pro His Ala Phe Tyr Gln Val His Arg  
 485 490 495  
 Ile Thr Gly Lys Thr Val Ser Thr Thr Ser His Glu Ala Ile Leu Ser  
 500 505 510  
 Asn Thr Lys Val Leu Glu Ile Pro Leu Leu Pro Glu Asn Ser Met Arg  
 515 520 525  
 Ala Val Ile Asp Cys Ala Gly Ile Leu Lys Leu Arg Asn Ser Asp Ile  
 530 535 540  
 Glu Leu Arg Lys Gly Glu Thr Asp Ile Gly Arg Lys Asn Thr Arg Val  
 545 550 555 560  
 Arg Leu Val Phe Arg Val His Val Pro Gln Pro Ser Gly Arg Thr Leu  
 565 570 575  
 Ser Leu Gln Val Ala Ser Asn Pro Ile Glu Cys Ser Gln Arg Ser Ala  
 580 585 590  
 Gln Glu Leu Pro Leu Val Glu Lys Gln Ser Thr Asp Ser Tyr Pro Val  
 595 600 605  
 Val Gly Gly Lys Lys Met Val Leu Ser Gly His Asn Phe Leu Gln Asp  
 610 615 620  
 Ser Lys Val Ile Phe Val Glu Lys Ala Pro Asp Gly His His Val Trp  
 625 630 635 640

Glu Met Glu Ala Lys Thr Asp Arg Asp Leu Cys Lys Pro Asn Ser Leu

645

650

655

Val Val Glu Ile Pro Pro Phe Arg Asn Gln Arg Ile Thr Ser Pro Val

660

665

670

His Val Ser Phe Tyr Val Cys Asn Gly Lys Arg Lys Arg Ser Gln Tyr

675

680

685

Gln Arg Phe Thr Tyr Leu Pro Ala Asn Gly Asn Ala Ile Phe Leu Thr

690

695

700

Val Ser Arg Glu His Glu Arg Val Gly Cys Phe Phe

705

710

715

&lt;210&gt; 49

&lt;211&gt; 2353

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (241).. (1482)

&lt;400&gt; 49

cgccgagacg agcagcggcc gagcgagcgc gggcgcgggc gcaccgaggc gagggaggcg 60  
 gggaagcccc gccgcgcgcg ccccgcccgcc cccttcccc gccgcccgcc ccctctcccc 120  
 ccgcccgcgc gccgccttcc tccctctgcc ttcttcccc acggccggcc gcctcctcgc 180  
 ccgcccggcc gcagccgagg agccgaggcc gccgcggccg tggcggcgga gccctcagcc 240  
 atg gcc tcg ggc gac acc ctc tac atc gcc acg gac ggc tcg gag atg 288  
 Met Ala Ser Gly Asp Thr Leu Tyr Ile Ala Thr Asp Gly Ser Glu Met  
 1 5 10 15  
 ccg gcc gag atc gtg gag ctg cac gag atc gag gtg gag acc atc ccg 336

Pro Ala Glu Ile Val Glu Leu His Glu Ile Glu Val Glu Thr Ile Pro  
 20 25 30  
 gtg gag acc atc gag acc aca gtg gtg ggc gag gag gag gag gag gac 384  
 Val Glu Thr Ile Glu Thr Thr Val Val Gly Glu Glu Glu Glu Glu Asp  
 35 40 45  
 gac gac gac gag gac ggc ggc ggt ggc gac cac ggc ggc ggg ggc ggc 432  
 Asp Asp Asp Glu Asp Gly Gly Gly Gly Asp His Gly Gly Gly Gly Gly  
 50 55 60  
 cac ggg cac gcc ggc cac cac cac cac cac cat cac cac cac cac cac 480  
 His Gly His Ala Gly His His His His His His His His His His His  
 65 70 75 80  
 ccg ccc atg atc gct ctg cag ccg ctg gtc acc gac gac ccg acc cag 528  
 Pro Pro Met Ile Ala Leu Gln Pro Leu Val Thr Asp Asp Pro Thr Gln  
 85 90 95  
 gtg cac cac cac cag gag gtg atc ctg gtg cag acg cgc gag gag gtg 576  
 Val His His His Gln Glu Val Ile Leu Val Gln Thr Arg Glu Glu Val  
 100 105 110  
 gtg ggc ggc gac gac tcg gac ggg ctg cgc gcc gag gac ggc ttc gag 624  
 Val Gly Gly Asp Asp Ser Asp Gly Leu Arg Ala Glu Asp Gly Phe Glu  
 115 120 125  
 gat cag att ctc atc ccg gtg ccc gcg ccg gcc ggc ggc gac gac gac 672  
 Asp Gln Ile Leu Ile Pro Val Pro Ala Pro Ala Gly Gly Asp Asp Asp  
 130 135 140  
 tac att gaa caa acg ctg gtc acc gtg gcg gcg gcc ggc aag agc ggc 720  
 Tyr Ile Glu Gln Thr Leu Val Thr Val Ala Ala Ala Gly Lys Ser Gly  
 145 150 155 160  
 ggc ggc ggc tcg tcg tcg tcg gga ggc ggc cgc gtc aag aag ggc ggc 768

Gly Gly Gly Ser Ser Ser Ser Gly Gly Gly Arg Val Lys Lys Gly Gly  
 165 170 175  
 ggc aag aag agc ggc aag aag agt tac ctc agc ggc ggg gcc ggc gcg 816  
 Gly Lys Lys Ser Gly Lys Lys Ser Tyr Leu Ser Gly Gly Ala Gly Ala  
 180 185 190  
 gcg ggc ggg cgc ggc gcc gac ccg ggc aac aag aag tgg gag cag aag 864  
 Ala Gly Gly Arg Gly Ala Asp Pro Gly Asn Lys Lys Trp Glu Gln Lys  
 195 200 205  
 cag gtg cag atc aag acc ctg gag ggc gag ttc tcg gtc acc atg tgg 912  
 Gln Val Gln Ile Lys Thr Leu Glu Gly Glu Phe Ser Val Thr Met Trp  
 210 215 220  
 tcc tca gat gaa aaa aaa gat att gac cat gag aca gtg gtt gaa gaa 960  
 Ser Ser Asp Glu Lys Lys Asp Ile Asp His Glu Thr Val Val Glu Glu  
 225 230 235 240  
 cag atc att gga gag aac tca cct cct gat tat tca gaa tat atg aca 1008  
 Gln Ile Ile Gly Glu Asn Ser Pro Pro Asp Tyr Ser Glu Tyr Met Thr  
 245 250 255  
 gga aag aaa ctt cct cct gga gga ata cct ggc att gac ctc tca gat 1056  
 Gly Lys Lys Leu Pro Pro Gly Gly Ile Pro Gly Ile Asp Leu Ser Asp  
 260 265 270  
 ccc aaa caa ctg gca gaa ttt gct aga atg aag cca aga aaa att aaa 1104  
 Pro Lys Gln Leu Ala Glu Phe Ala Arg Met Lys Pro Arg Lys Ile Lys  
 275 280 285  
 gaa gat gat gct cca aga aca ata gct tgc cct cat aaa ggc tgc aca 1152  
 Glu Asp Asp Ala Pro Arg Thr Ile Ala Cys Pro His Lys Gly Cys Thr  
 290 295 300

aag atg ttc agg gat aac tcg gcc atg aga aaa cat ctg cac acc cac 1200  
Lys Met Phe Arg Asp Asn Ser Ala Met Arg Lys His Leu His Thr His  
305 310 315 320  
ggt ccc aga gtc cac gtc tgt gca gaa tgt ggc aaa gct ttt gtt gag 1248  
Gly Pro Arg Val His Val Cys Ala Glu Cys Gly Lys Ala Phe Val Glu  
325 330 335  
agt tca aaa cta aaa cga cac caa ctg gtt cat act gga gag aag ccc 1296  
Ser Ser Lys Leu Lys Arg His Gln Leu Val His Thr Gly Glu Lys Pro  
340 345 350  
ttt cag tgc acg ttc gaa ggc tgt ggg aaa cgc ttt tca ctg gac ttc 1344  
Phe Gln Cys Thr Phe Glu Gly Cys Gly Lys Arg Phe Ser Leu Asp Phe  
355 360 365  
aat ttg cgc aca cat gtg cga atc cat acc gga gac agg ccc tat gtg 1392  
Asn Leu Arg Thr His Val Arg Ile His Thr Gly Asp Arg Pro Tyr Val  
370 375 380  
tgc ccc ttc gat ggt tgt aat aag aag ttt gct cag tca act aac ctg 1440  
Cys Pro Phe Asp Gly Cys Asn Lys Lys Phe Ala Gln Ser Thr Asn Leu  
385 390 395 400  
aaa tct cac atc tta aca cat gct aag gcc aaa aac aac cag 1482  
Lys Ser His Ile Leu Thr His Ala Lys Ala Lys Asn Asn Gln  
405 410  
tgaaaagaag agagaagacc ctctctgacc acgggaagca tcttccagaa gtgtgattgg 1542  
gaataaatat gcctctcctt tgtatattat ttctaggaag aatttttaaaa atgaatccta 1602  
cacacctaag ggacatgttt tgataaagta gtaaaaatta aaaaaaaaaa actttactaa 1662  
gatgacattg ctaagatgct ctatcttgct ctgtaatctc gtttcaaaaa cacagtgttt 1722  
ttgtaaagtg tgggcccaac aggaggacaa ttcatgaact tcgcatcaaa agacaattct 1782  
ttatacaaca gtgctaaaaa tgggacttct ttccacattc ttataaatat gaagctcacc 1842

tgttgcttac aatTTTTTTa attttgtatt ttccaaggtg gcatattgta cacTTTTttg 1902  
 gggatatgct tagtaatgct acgttgatg tttctggagg ttgataactt tgcttgccagt 1962  
 agattttctt taaaagaatg ggcagttaca tgcatacttc aaaagtattt tcctgtaaaa 2022  
 aaaaaaaaaag ttatataggt ttgtttgct atcttaattt tggttgtatt ctttgatgtt 2082  
 aacacatTTT gtataattgt atcgtatagc tglattgaat catgtagtat caaatattag 2142  
 atgtgatTTa atagtgttaa tcaatttaaa cccatttttag tcactTTTT ttccaaaaa 2202  
 aatactgccca gatgctgatg ttccagttaa tttctttgcc tgttcagtta cagaaagtg 2262  
 tgctcagttg tagaatgat tgtacctttt aacacctgat gtlacatcc catgtaacag 2322  
 aaaggccaac aataaaatag caatcctaaa g 2353

<210> 50

<211> 414

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 50

Met Ala Ser Gly Asp Thr Leu Tyr Ile Ala Thr Asp Gly Ser Glu Met

1 5 10 15

Pro Ala Glu Ile Val Glu Leu His Glu Ile Glu Val Glu Thr Ile Pro

20 25 30

Val Glu Thr Ile Glu Thr Thr Val Val Gly Glu Glu Glu Glu Asp

35 40 45

Asp Asp Asp Glu Asp Gly Gly Gly Gly Asp His Gly Gly Gly Gly Gly

50 55 60

His Gly His Ala Gly His His His His His His His His His His

65 70 75 80

Pro Pro Met Ile Ala Leu Gln Pro Leu Val Thr Asp Asp Pro Thr Gln

85 90 95

Val His His His Gln Glu Val Ile Leu Val Gln Thr Arg Glu Glu Val  
 100 105 110  
 Val Gly Gly Asp Asp Ser Asp Gly Leu Arg Ala Glu Asp Gly Phe Glu  
 115 120 125  
 Asp Gln Ile Leu Ile Pro Val Pro Ala Pro Ala Gly Gly Asp Asp Asp  
 130 135 140  
 Tyr Ile Glu Gln Thr Leu Val Thr Val Ala Ala Ala Gly Lys Ser Gly  
 145 150 155 160  
 Gly Gly Gly Ser Ser Ser Ser Gly Gly Gly Arg Val Lys Lys Gly Gly  
 165 170 175  
 Gly Lys Lys Ser Gly Lys Lys Ser Tyr Leu Ser Gly Gly Ala Gly Ala  
 180 185 190  
 Ala Gly Gly Arg Gly Ala Asp Pro Gly Asn Lys Lys Trp Glu Gln Lys  
 195 200 205  
 Gln Val Gln Ile Lys Thr Leu Glu Gly Glu Phe Ser Val Thr Met Trp  
 210 215 220  
 Ser Ser Asp Glu Lys Lys Asp Ile Asp His Glu Thr Val Val Glu Glu  
 225 230 235 240  
 Gln Ile Ile Gly Glu Asn Ser Pro Pro Asp Tyr Ser Glu Tyr Met Thr  
 245 250 255  
 Gly Lys Lys Leu Pro Pro Gly Gly Ile Pro Gly Ile Asp Leu Ser Asp  
 260 265 270  
 Pro Lys Gln Leu Ala Glu Phe Ala Arg Met Lys Pro Arg Lys Ile Lys  
 275 280 285  
 Glu Asp Asp Ala Pro Arg Thr Ile Ala Cys Pro His Lys Gly Cys Thr  
 290 295 300



Lys Met Phe Arg Asp Asn Ser Ala Met Arg Lys His Leu His Thr His

305 310 315 320

Gly Pro Arg Val His Val Cys Ala Glu Cys Gly Lys Ala Phe Val Glu

325 330 335

Ser Ser Lys Leu Lys Arg His Gln Leu Val His Thr Gly Glu Lys Pro

340 345 350

Phe Gln Cys Thr Phe Glu Gly Cys Gly Lys Arg Phe Ser Leu Asp Phe

355 360 365

Asn Leu Arg Thr His Val Arg Ile His Thr Gly Asp Arg Pro Tyr Val

370 375 380

Cys Pro Phe Asp Gly Cys Asn Lys Lys Phe Ala Gln Ser Thr Asn Leu

385 390 395 400

Lys Ser His Ile Leu Thr His Ala Lys Ala Lys Asn Asn Gln

405 410

<210> 51

<211> 1229

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (222).. (950)

<400> 51

ataacgattt caagagctgc acttaagcat ctagaatttt ctgcgtcaca cctcttgaga 60  
gaagagactg gctccaggtc tgactcagtc cactacaagc tagacggctt tcttaaagca 120  
ccaacattac ttgagtcctt ggataaaatt gagaaaagag tctacaagta ttgtggactc 180  
tacaggaggc aggaggctga caactggcag taaagacaaa g atg tca ggc ctg cgg 236

Met Ser Gly Leu Arg

1

5

ccc ggc act caa gtg gac cct gag att gag ctt ttt gta aag gct gga 284

Pro Gly Thr Gln Val Asp Pro Glu Ile Glu Leu Phe Val Lys Ala Gly

10

15

20

agt gat gga gag agt att gga aac tgt ccc ttt tgc caa cgc ctt ttc 332

Ser Asp Gly Glu Ser Ile Gly Asn Cys Pro Phe Cys Gln Arg Leu Phe

25

30

35

atg atc ctc tgg ctt aaa gga gtt aaa ttt aat gtg aca act gtt gac 380

Met Ile Leu Trp Leu Lys Gly Val Lys Phe Asn Val Thr Thr Val Asp

40

45

50

atg acc aga aag cct gaa gaa cta aag gac tta gcc cca ggt acc aat 428

Met Thr Arg Lys Pro Glu Glu Leu Lys Asp Leu Ala Pro Gly Thr Asn

55

60

65

cct ccg ttc ctg gtg tat aac aag gag ttg aaa aca gac ttc att aaa 476

Pro Pro Phe Leu Val Tyr Asn Lys Glu Leu Lys Thr Asp Phe Ile Lys

70

75

80

85

att gag gag ttt tta gaa caa acc ctg gct cct cca agg tac cct cac 524

Ile Glu Glu Phe Leu Glu Gln Thr Leu Ala Pro Pro Arg Tyr Pro His

90

95

100

ctg agt ccc aag tac aag gag tct ttt gat gtg ggc tgt aac ctc ttt 572

Leu Ser Pro Lys Tyr Lys Glu Ser Phe Asp Val Gly Cys Asn Leu Phe

105

110

115

gcc aag ttt tct gca tac att aag aat aca caa aag gag gca aat aag 620

Ala Lys Phe Ser Ala Tyr Ile Lys Asn Thr Gln Lys Glu Ala Asn Lys

120

125

130

aat ttt gaa aaa tct ctg ctc aaa gaa ttc aag cgt ctg gat gac tac 668

Asn Phe Glu Lys Ser Leu Leu Lys Glu Phe Lys Arg Leu Asp Asp Tyr  
 135 140 145  
 tta aac acc cca ctt ctg gat gaa att gat cca gac agt gct ggg gaa 716  
 Leu Asn Thr Pro Leu Leu Asp Glu Ile Asp Pro Asp Ser Ala Gly Glu  
 150 155 160 165  
 ccc cca gtt tcc aga aga cta ttc ttg gat ggg gac cag cta aca ctg 764  
 Pro Pro Val Ser Arg Arg Leu Phe Leu Asp Gly Asp Gln Leu Thr Leu  
 170 175 180  
 gct gat tgt agc ttg tta ccc aag ctg aac att att aaa gtt gct gcc 812  
 Ala Asp Cys Ser Leu Leu Pro Lys Leu Asn Ile Ile Lys Val Ala Ala  
 185 190 195  
 aag aaa tat cgt gac ttt gac att cca gca gaa ttc tca gga gtc tgg 860  
 Lys Lys Tyr Arg Asp Phe Asp Ile Pro Ala Glu Phe Ser Gly Val Trp  
 200 205 210  
 cgt tat ctc cac aat gcc tat gcc cgt gaa gaa ttt acc cac acg tgt 908  
 Arg Tyr Leu His Asn Ala Tyr Ala Arg Glu Glu Phe Thr His Thr Cys  
 215 220 225  
 cct gaa gac aaa gaa att gaa aat act tac gca aat gtg gct 950  
 Pro Glu Asp Lys Glu Ile Glu Asn Thr Tyr Ala Asn Val Ala  
 230 235 240  
 taaacagaag agttaggaga gctcttacag gagaaaaggc tatatttgatg atcagatttt 1010  
 acttatigac atattagaaa ggTTTTgca aataagaata tgaaaaatac tgtttcttct 1070  
 atccaactct cttatgaaaa ggaactctgt attttctatt agccataaat aatctgtcca 1130  
 ctgtatttta caggcttcca tacttttact taattttctt tatctgtatg gcaaaccact 1190  
 gcaatcctga atgacatgga aagcatcaca aaaaaaaaaa 1229

&lt;211&gt; 243

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 52

Met Ser Gly Leu Arg Pro Gly Thr Gln Val Asp Pro Glu Ile Glu Leu  
 1 5 10 15  
 Phe Val Lys Ala Gly Ser Asp Gly Glu Ser Ile Gly Asn Cys Pro Phe  
 20 25 30  
 Cys Gln Arg Leu Phe Met Ile Leu Trp Leu Lys Gly Val Lys Phe Asn  
 35 40 45  
 Val Thr Thr Val Asp Met Thr Arg Lys Pro Glu Glu Leu Lys Asp Leu  
 50 55 60  
 Ala Pro Gly Thr Asn Pro Pro Phe Leu Val Tyr Asn Lys Glu Leu Lys  
 65 70 75 80  
 Thr Asp Phe Ile Lys Ile Glu Glu Phe Leu Glu Gln Thr Leu Ala Pro  
 85 90 95  
 Pro Arg Tyr Pro His Leu Ser Pro Lys Tyr Lys Glu Ser Phe Asp Val  
 100 105 110  
 Gly Cys Asn Leu Phe Ala Lys Phe Ser Ala Tyr Ile Lys Asn Thr Gln  
 115 120 125  
 Lys Glu Ala Asn Lys Asn Phe Glu Lys Ser Leu Leu Lys Glu Phe Lys  
 130 135 140  
 Arg Leu Asp Asp Tyr Leu Asn Thr Pro Leu Leu Asp Glu Ile Asp Pro  
 145 150 155 160  
 Asp Ser Ala Gly Glu Pro Pro Val Ser Arg Arg Leu Phe Leu Asp Gly  
 165 170 175

Asp Gln Leu Thr Leu Ala Asp Cys Ser Leu Leu Pro Lys Leu Asn Ile

180

185

190

Ile Lys Val Ala Ala Lys Lys Tyr Arg Asp Phe Asp Ile Pro Ala Glu

195

200

205

Phe Ser Gly Val Trp Arg Tyr Leu His Asn Ala Tyr Ala Arg Glu Glu

210

215

220

Phe Thr His Thr Cys Pro Glu Asp Lys Glu Ile Glu Asn Thr Tyr Ala

225

230

235

240

Asn Val Ala

<210> 53

<211> 4001

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (2).. (316)

<400> 53

c cca ggt aat cct tat gtc aag gtg aac gtc tac tac ggc aga aag cgc 49

Pro Gly Asn Pro Tyr Val Lys Val Asn Val Tyr Tyr Gly Arg Lys Arg

1

5

10

15

att gcc aag aag aaa acc cat gtg aag aag tgc act ttg aac ccc atc 97

Ile Ala Lys Lys Lys Thr His Val Lys Lys Cys Thr Leu Asn Pro Ile

20

25

30

ttc aat gaa tct ttc atc tac gac atc ccc act gac ctc ctg cct gat 145

Phe Asn Glu Ser Phe Ile Tyr Asp Ile Pro Thr Asp Leu Leu Pro Asp

35

40

45

atc agc atc gag ttc ctc gti atc gac ttc gat cgc acc acc aag aat 193  
 Ile Ser Ile Glu Phe Leu Val Ile Asp Phe Asp Arg Thr Thr Lys Asn  
 50 55 60  
 gag gtg gtg ggg agg ctg atc ctg ggg gca cac agt gtc aca gcc agt 241  
 Glu Val Val Gly Arg Leu Ile Leu Gly Ala His Ser Val Thr Ala Ser  
 65 70 75 80  
 ggt gct gaa cac tgg aga gag gtc tgc gag agc ccc cgc aag cct glg 289  
 Gly Ala Glu His Trp Arg Glu Val Cys Glu Ser Pro Arg Lys Pro Val  
 85 90 95  
 gcc aag tgg cac agt ctg agc gag tac taatcctgtt ctctctcct 336  
 Ala Lys Trp His Ser Leu Ser Glu Tyr  
 100 105  
 ctaatccccg ggggccaagc tggggagggg tgtggagggg aaaaagatga cagagaagtg 396  
 gactccaaac ctcatitttag ttgtagaaga aaatttctta caaaacaaat tccacaaaga 456  
 acaccctata tgaccacagc tgcagatcag ttcttagcaa tgatgttttt ttttctgctt 516  
 tgcaaggcgc tagaatcttt tatittactt tatttttttt gaggtggagt ttgcctcttg 576  
 ttgcccgggc tggagtgcga tggtagatc tcaactcact gcaacctctg ccctccaggt 636  
 tcaagtgatt ctctccctc agcctcccaa gtagctggga ttacaggcac ccacagcat 696  
 gcccggttaa tttttgtat tticagtaga gatgggttc accatgttgg ccaggctggt 756  
 ctgcaattcc agacctcagg tgatccacc gccctggcct cccaaagtgc tgggattaca 816  
 ggtgcgagcc accgtgcccg gcctctggtt ttgttttgtt tttttttttt aatgggggac 876  
 aaaagagagg gaaagacccc tataaatcta tatataacaa tgtaaccata tacttgcag 936  
 tctaatacaa actgaagaaa ttagecctaac tgccaatc aagttgcaga ttttaacca 996  
 tggaaatigt gttttgtgt gaattgtatt tgcgtattac ctgaaattgg ctctctttta 1056  
 ttgggtctct ctggagaatt tctccactc cccacctctg cagaagaaaa tttgctctt 1116  
 ataaaacctc atgttttcat cattcccatc tttcttttt attgcctctt atatctctgc 1176  
 tctttgacct caaggtctag aggtctgcag taagccaaga aacaaagggtg gggtggatga 1236

ggcaaggttt gcaggagaaa gaggaatiga gaaatgggtt atttttgcta tcagctcttc 1296  
tgctatgaag tagtaaaagg cagctataa ttaactigaca gacctaacig aagcacagag 1356  
aatacatcag acitattgat ccaagacatc agaactigga ttttatcaaa ctigatgact 1416  
tctctaaaag gagctttgga aacttcaaat tcagctatag gatagtacca atgaacacat 1476  
ccagctgac ccaaaagctg ttttcaggta taaggacaag gagaggagac aagtgcgac 1536  
agccattccc ctttcagct atctactgta gtgacagcca tttcttggtt gatgggttg 1596  
aagtcacag aggtttgaag aattacactg gccittgttt ttctggaaat gccgaccaig 1656  
gagatgcitt agagcttcti caaatagctt agatgttgta atgaggttag ctttgcttca 1716  
taaaacaggg gccctcagaa gtctctctta aatttttcaa taaaatttta gctcttaaaa 1776  
aaataacagt gtgactgagt gaatgaagat aagttggatt ctttcagagc attcttttcc 1836  
tcaaaacgag ctgcataatt ctiggaattt atgtcttacc acatggigga gggatggagg 1896  
aactacagga tgcaattctt ctcttaccaa tgggcaatag aggttgagag agattcagca 1956  
tctttctggg attagaattc aagctcttct actctacag cagctgtgtc tccaacgttg 2016  
agactttgca gatggcacag actccatgga taataggtaa acttggggcc gggcgcagtg 2076  
gctcagcct gtaatcccag tattttggga ggccgaggtg gaaagatcgc ttgagcccag 2136  
gagttcaaga ccagcctggg ctacatgacg aaactccatc tctatcaaaa atacaaaaaa 2196  
ttaactaggt gtggtgctgc acgctgttg tccagctat tcaggaggct gaggtgggag 2256  
gatcatttga gccagaggt agaggctgca gtgagccatg atcatgccac tgcactctgg 2316  
gctgggtaac agagtgagat ccgtctcaa aaattaatta attaatat taaaataaac 2376  
taggtaaact tggataggca gtagataatt ttgccacct gaggaggaac tcagtcaagc 2436  
tgttgcttaa cagcttgatc caggcggtga aaggttagtt gagactgaag tgttcacttc 2496  
catagaagaa catcactttt aaccttgctt tggcgaaggg agtcgaaaag ctgagctct 2556  
atggacgggg gggatgactt gctttcagt tccctcagc ttttgiggat taaaaccat 2616  
tctgtcccc ctaaaccttt tgtttgattt cagcccatgt tctigacaat gcagagcaat 2676  
tctgagcagt caciaagcct actctctgtt cttgtccctg ccaaccccca cccccataa 2736  
tctgactcac aacttcacca tcagttgggg tcataccact agtctctgtc ctatacccha 2796

tgaaatgtaa atactgtatc ataagtagaa gaaaataatt ttgttttct aaaaatgcat 2856  
 ttigagatag tttaatgtaa atctgacagg agcattctga agccccatta ggaaaaaatt 2916  
 taaatggttc ctcttcatcg ccttaatgtc taaagatcag aaatcgctga gcaaaccgcg 2976  
 ttttgtttcc ttcccagaaa caatgcaaaa caacaggtag agatagtctg gtctttgccc 3036  
 tgctgtgtgt gcctctgtag ctctctctga caaacgtctg ggaaaacagc ctacccccac 3096  
 tctctctct ctctcccat tcttctgagc ttatctctt gcatttttg gtctactgag 3156  
 cagtgggtgc tgaggtgaca ggggaggaac cagtgttct gtaccttagg aactgcctca 3216  
 gtgtcttgc cagaaaaagg caaagaggcg gacagtgcag ggctctctcc tcttacctca 3276  
 ggctgatcc atcgtgccct tgactttgcc gtctcaaagt ttcttagctg actttggctt 3336  
 tcacattgt tcttccaga gctaacgat aagagtggag gaggaatgcc ttctcctaag 3396  
 agtcagtga aagaaagaca agagagtcac atcttagctt ttgcacaagg cattcgtgt 3456  
 caggaatagg ttagggaatg gtcacttctg atttccaac agtgcctct tctctgaaga 3516  
 gatcttgatt cctttgggaa gacaagaatt ttcttaata acaaaggctc ctttatgagt 3576  
 tattcttct ttcatctat ctactggag cacagccaag atggacatgt ttatggacag 3636  
 tgctctagat gtgaaaacag atagaactgg ttgttggac aggggcagct tgctcaggag 3696  
 agggaataac gcaggctcct tttcttggaa ggcttgtact atggccatga cagtgcatt 3756  
 gccctacca tgatccctct ccaaagtgt gtctttctt taccttgtgt cttctcttgt 3816  
 aaaaatgaaa ctcaaaaata aaataaatgt gtcaaatitt gaaaaaaaaa gaaaactgaa 3876  
 aaagctaaca tgaatttgt gaaatlgcat aatgctgtaa tgctaacta caatatgtaa 3936  
 tgctatcttg tatgttgaat ttgttaatgc accacacaag tgcaaaaata agactgattc 3996  
 acatt 4001

&lt;210&gt; 54

&lt;211&gt; 105

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 54



Pro Gly Asn Pro Tyr Val Lys Val Asn Val Tyr Tyr Gly Arg Lys Arg  
 1 5 10 15  
 Ile Ala Lys Lys Lys Thr His Val Lys Lys Cys Thr Leu Asn Pro Ile  
 20 25 30  
 Phe Asn Glu Ser Phe Ile Tyr Asp Ile Pro Thr Asp Leu Leu Pro Asp  
 35 40 45  
 Ile Ser Ile Glu Phe Leu Val Ile Asp Phe Asp Arg Thr Thr Lys Asn  
 50 55 60  
 Glu Val Val Gly Arg Leu Ile Leu Gly Ala His Ser Val Thr Ala Ser  
 65 70 75 80  
 Gly Ala Glu His Trp Arg Glu Val Cys Glu Ser Pro Arg Lys Pro Val  
 85 90 95  
 Ala Lys Trp His Ser Leu Ser Glu Tyr  
 100 105

&lt;210&gt; 55

&lt;211&gt; 952

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (118).. (909)

&lt;400&gt; 55

tgaactctgg atgctgttag cctgagactc aggaagacaa ctctgcagg gtcactccct 60  
 ggcttcigga ggaaagagaa ggagggcagt gctccagtgg tacagaagtg agacata 117  
 atg gaa tca ggc ttc acc tcc aag gac acc tat cta agc cat ttt aac 165  
 Met Glu Ser Gly Phe Thr Ser Lys Asp Thr Tyr Leu Ser His Phe Asn

1	5	10	15	
cct cgg gat tac cta gaa aaa tat tac aag ttt ggt tct agg cac tct	213			
Pro Arg Asp Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Lys Phe Gly Ser Arg His Ser				
20	25	30		
gca gaa agc cag att ctt aag cac ctt ctg aaa aat ctt ttc aag ata	261			
Ala Glu Ser Gln Ile Leu Lys His Leu Leu Lys Asn Leu Phe Lys Ile				
35	40	45		
ttc tgc cta gac ggt gtg aag gga gac ctg ctg att gac atc ggc tct	309			
Phe Cys Leu Asp Gly Val Lys Gly Asp Leu Leu Ile Asp Ile Gly Ser				
50	55	60		
ggc ccc act atc tat cag ctc ctc tct gct tgt gaa tcc ttt aag gag	357			
Gly Pro Thr Ile Tyr Gln Leu Leu Ser Ala Cys Glu Ser Phe Lys Glu				
65	70	75	80	
atc gtc gtc act gac tac tca gac cag aac ctg cag gag ctg gag aag	405			
Ile Val Val Thr Asp Tyr Ser Asp Gln Asn Leu Gln Glu Leu Glu Lys				
85	90	95		
tgg ctg aag aaa gag cca gag gcc ttt gac tgg tcc cca gtg gtg acc	453			
Trp Leu Lys Lys Glu Pro Glu Ala Phe Asp Trp Ser Pro Val Val Thr				
100	105	110		
tat gtg tgt gat ctt gaa ggg aac aga gtc aag ggt cca gag aag gag	501			
Tyr Val Cys Asp Leu Glu Gly Asn Arg Val Lys Gly Pro Glu Lys Glu				
115	120	125		
gag aag ttg aga cag gcg gtc aag cag gtg ctg aag tgt gat gtg act	549			
Glu Lys Leu Arg Gln Ala Val Lys Gln Val Leu Lys Cys Asp Val Thr				
130	135	140		
cag agc cag cca ctg ggg gcc gtc ccc tta ccc ccg gct gac tgc gtg	597			
Gln Ser Gln Pro Leu Gly Ala Val Pro Leu Pro Pro Ala Asp Cys Val				

145	150	155	160	
ctc agc aca ctg tgt ctg gat gcc gcc tgc cca gac ctc ccc acc tac				645
Leu Ser Thr Leu Cys Leu Asp Ala Ala Cys Pro Asp Leu Pro Thr Tyr				
165	170	175		
tgc agg gcg ctc agg aac ctc ggc agc cta ctg aag cca ggg ggc ttc				693
Cys Arg Ala Leu Arg Asn Leu Gly Ser Leu Leu Lys Pro Gly Gly Phe				
180	185	190		
ctg gtg atc atg gat gcg ctc aag agc agc tac tac atg att ggt gag				741
Leu Val Ile Met Asp Ala Leu Lys Ser Ser Tyr Tyr Met Ile Gly Glu				
195	200	205		
cag aag ttc tcc agc ctc ccc ctg ggc cgg gag gca gta gag gct gct				789
Gln Lys Phe Ser Ser Leu Pro Leu Gly Arg Glu Ala Val Glu Ala Ala				
210	215	220		
gtg aaa gag gct ggc tac aca atc gaa tgg ttt gag gtg atc tcg caa				837
Val Lys Glu Ala Gly Tyr Thr Ile Glu Trp Phe Glu Val Ile Ser Gln				
225	230	235	240	
agt tat tct tcc acc atg gcc aac aac gaa gga ctt ttc tcc ctg gtg				885
Ser Tyr Ser Ser Thr Met Ala Asn Asn Glu Gly Leu Phe Ser Leu Val				
245	250	255		
gcg agg aag ctg agc aga ccc ctg tgatgcctgt gacctcaatt aaagcaattc				939
Ala Arg Lys Leu Ser Arg Pro Leu				
260				
ctttgacctg tca				952

<210> 56

&lt;211&gt; 264

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 56

Met Glu Ser Gly Phe Thr Ser Lys Asp Thr Tyr Leu Ser His Phe Asn  
 1 5 10 15  
 Pro Arg Asp Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Lys Phe Gly Ser Arg His Ser  
 20 25 30  
 Ala Glu Ser Gln Ile Leu Lys His Leu Leu Lys Asn Leu Phe Lys Ile  
 35 40 45  
 Phe Cys Leu Asp Gly Val Lys Gly Asp Leu Leu Ile Asp Ile Gly Ser  
 50 55 60  
 Gly Pro Thr Ile Tyr Gln Leu Leu Ser Ala Cys Glu Ser Phe Lys Glu  
 65 70 75 80  
 Ile Val Val Thr Asp Tyr Ser Asp Gln Asn Leu Gln Glu Leu Glu Lys  
 85 90 95  
 Trp Leu Lys Lys Glu Pro Glu Ala Phe Asp Trp Ser Pro Val Val Thr  
 100 105 110  
 Tyr Val Cys Asp Leu Glu Gly Asn Arg Val Lys Gly Pro Glu Lys Glu  
 115 120 125  
 Glu Lys Leu Arg Gln Ala Val Lys Gln Val Leu Lys Cys Asp Val Thr  
 130 135 140  
 Gln Ser Gln Pro Leu Gly Ala Val Pro Leu Pro Pro Ala Asp Cys Val  
 145 150 155 160  
 Leu Ser Thr Leu Cys Leu Asp Ala Ala Cys Pro Asp Leu Pro Thr Tyr  
 165 170 175  
 Cys Arg Ala Leu Arg Asn Leu Gly Ser Leu Leu Lys Pro Gly Gly Phe  
 180 185 190

Leu Val Ile Met Asp Ala Leu Lys Ser Ser Tyr Tyr Met Ile Gly Glu

195

200

205

Gln Lys Phe Ser Ser Leu Pro Leu Gly Arg Glu Ala Val Glu Ala Ala

210

215

220

Val Lys Glu Ala Gly Tyr Thr Ile Glu Trp Phe Glu Val Ile Ser Gln

225

230

235

240

Ser Tyr Ser Ser Thr Met Ala Asn Asn Glu Gly Leu Phe Ser Leu Val

245

250

255

Ala Arg Lys Leu Ser Arg Pro Leu

260

&lt;210&gt; 57

&lt;211&gt; 2617

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (94).. (633)

&lt;400&gt; 57

tagaggatcc aagcttacgt acgcgtccgg agaccgcttg tgctggagtc ggagttgtaa 60

cgctccactg actgatagag cgaccggccg acc atg gcg ccc gga gtg gcc cgc 114

Met Ala Pro Gly Val Ala Arg

1

5

ggg ccg acg ccg tac tgg agg ttg cgc ctc ggt ggc gcc gcg ctg ctc 162

Gly Pro Thr Pro Tyr Trp Arg Leu Arg Leu Gly Gly Ala Ala Leu Leu

10

15

20

ctg ctg ctc atc ccg gtg gcc gcc gcg cag gag cct ccc gga gct gct 210

Leu Leu Leu Ile Pro Val Ala Ala Ala Gln Glu Pro Pro Gly Ala Ala  
 25 30 35  
 tgt tct cag aac aca aac aaa acc tgt gaa gag tgc ctg aag aac gtc 258  
 Cys Ser Gln Asn Thr Asn Lys Thr Cys Glu Glu Cys Leu Lys Asn Val  
 40 45 50 55  
 tcc tgt ctt tgg tgc aac act aac aag gct tgt ctg gac tac cca gtt 306  
 Ser Cys Leu Trp Cys Asn Thr Asn Lys Ala Cys Leu Asp Tyr Pro Val  
 60 65 70  
 aca agc gtc ttg cca ccg gct tcc ctt tgt aaa ttg agc tct gca cgc 354  
 Thr Ser Val Leu Pro Pro Ala Ser Leu Cys Lys Leu Ser Ser Ala Arg  
 75 80 85  
 tgg gga gtt tgt tgg gtg aac ttt gag gcg ctg atc atc acc atg tgc 402  
 Trp Gly Val Cys Trp Val Asn Phe Glu Ala Leu Ile Ile Thr Met Ser  
 90 95 100  
 gta gtc ggg gga acc ctc ctc ctg ggc att gcc atc tgc tgc tgc tgc 450  
 Val Val Gly Gly Thr Leu Leu Leu Gly Ile Ala Ile Cys Cys Cys Cys  
 105 110 115  
 tgc tgc agg agg aag agg agc cgg aag ccg gac agg agt gag gag aag 498  
 Cys Cys Arg Arg Lys Arg Ser Arg Lys Pro Asp Arg Ser Glu Glu Lys  
 120 125 130 135  
 gcc atg cgt gag cgg gag gag agg cgg ata cgg cag gag gaa cgg aga 546  
 Ala Met Arg Glu Arg Glu Glu Arg Arg Ile Arg Gln Glu Glu Arg Arg  
 140 145 150  
 gca gag atg aag aca aga cat gat gaa atc aga aaa aaa tat ggc ctg 594  
 Ala Glu Met Lys Thr Arg His Asp Glu Ile Arg Lys Lys Tyr Gly Leu  
 155 160 165  
 ttt aaa gaa gaa aac ccg tat gct aga ttt gaa aac aac taaagcgctc 643

Phe Lys Glu Glu Asn Pro Tyr Ala Arg Phe Glu Asn Asn

170

175

180

cagcacatca gtcccgaagc ttctgtgag gtgcacaccg cagcccagcc cagccgggag 703  
 accacgtggc cattgcggtc tctgacctt ggccagtga cctgccagcc ttccaggaca 763  
 ggcgcccgga gagctgccc tgaaggacag tctctcgtc ttgcagactg gtgaccttct 823  
 attccctggt catctctgtt tctagattta gtacattgaa ataagaaatc ttgggggttt 883  
 gggctttttt atactcttct cagtttgtga aacgctaact gcacacgaag ccgctgacg 943  
 gcaccagcgc ctgtggctgt cattctccca gggcagaacc ctgcgtttct ctctgtccac 1003  
 taacaagctt cacacgaac acaggaagt cggtttgact ttgtcatga ggagaactga 1063  
 ccagccctca tcattcccca taaaaccacg gacagcgtct gtgtgcgcat ctgagtctt 1123  
 cacacctgtt gactcacacg gcttttctg atgacacggg gctccagtac acagtctgat 1183  
 aaggacttaa cgtcctaacc tcaattgtat taaatagcat tgggaatag cttaaacttt 1243  
 ttaaaaaaat ttattggatt ttctccctg cttaaaagat ttaccagaa aaccttcata 1303  
 taaaaattca ggcctttttt ggacaatttt taaaattgt atctttacta gaacatgaga 1363  
 atctttttcc ctggaagct tgaattataa atgtggtgtt tggcctgcct cagcagcacc 1423  
 agttgactgc tcgtgtgcca gcggtgtggg gaggacgggg caggacgctg cagctctctc 1483  
 cagccctgtt ggcatctca gtgcctgcag gcctctgct gcctctggg ctgtctggg 1543  
 ggtggccatt tagggatcgt ggggacgggg tccaccccaa gaagaaagaa aggcccgctc 1603  
 acaggcccgg ctctggccac gtgcccggga agcagggtgtg tccagagtca gctgagggt 1663  
 ctccccacac caccagcag gcgttggtgc tcttctgcc tcatgggacc agtccagctt 1723  
 ccagccgctc tggctcagg gtggtctgac cacttcttc tgagtgggt tctctgggag 1783  
 ctctccagtg gactgttg acctgccac gttctgtaa aatcaggata cgtggcttta 1843  
 gtaagcagac caagcgttc gtggcagga aagcagcgt cggggaagtc actgaaaagt 1903  
 gctgcctaag gaagtgtga aatagtcctt gttccagatt gccttgaatt ttaaacatt 1963  
 ttgctttggg aaagtggc agcagacct aagatcaagg atgcgttcca ttctcacact 2023  
 tcacagtcat gaaaactgag aagactgct ttagcgtgaa cttaagtca caggcagatc 2083

actgatccag aacacttcaa gaactcgcca aacagctcga taagcctttt tgactgtgta 2143  
 catctgtacc gggaataaca ttcctaggct gaaatttcca caaagaatag aacctgtacc 2203  
 cagtcttca ggctgatttc cctgacctct tgggcatttg tattttagt aaagtattgc 2263  
 agagattcct aagtatttta tagcagccat caaaattgga ctttgtattg ttattcata 2323  
 aaagacactt ggtaatagac ttcagtgaac tctgtatgaa tgcagtagtg tgtgtgcaaa 2383  
 atccgcctcc tgagcgtagg gtgctgagct ggcgctaggg ctcggttggt aaatacagcg 2443  
 tagtcagccc ttgcgctcag ttagaaaacc cacgtctgta aggtcggctc tcgtccatct 2503  
 gcttttttct gaaatacact aagagcagcc acaaaactgt aacctcaagg aaaccataaa 2563  
 gcttggagtg ccttaatttt taaccagttt ccaataaaac ggtttactac ctga 2617

<210> 58

<211> 180

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 58

Met Ala Pro Gly Val Ala Arg Gly Pro Thr Pro Tyr Trp Arg Leu Arg

1 5 10 15

Leu Gly Gly Ala Ala Leu Leu Leu Leu Ile Pro Val Ala Ala Ala

20 25 30

Gln Glu Pro Pro Gly Ala Ala Cys Ser Gln Asn Thr Asn Lys Thr Cys

35 40 45

Glu Glu Cys Leu Lys Asn Val Ser Cys Leu Trp Cys Asn Thr Asn Lys

50 55 60

Ala Cys Leu Asp Tyr Pro Val Thr Ser Val Leu Pro Pro Ala Ser Leu

65 70 75 80

Cys Lys Leu Ser Ser Ala Arg Trp Gly Val Cys Trp Val Asn Phe Glu

85 90 95



Ala Leu Ile Ile Thr Met Ser Val Val Gly Gly Thr Leu Leu Leu Gly

100

105

110

Ile Ala Ile Cys Cys Cys Cys Cys Cys Arg Arg Lys Arg Ser Arg Lys

115

120

125

Pro Asp Arg Ser Glu Glu Lys Ala Met Arg Glu Arg Glu Glu Arg Arg

130

135

140

Ile Arg Gln Glu Glu Arg Arg Ala Glu Met Lys Thr Arg His Asp Glu

145

150

155

160

Ile Arg Lys Lys Tyr Gly Leu Phe Lys Glu Glu Asn Pro Tyr Ala Arg

165

170

175

Phe Glu Asn Asn

180

&lt;210&gt; 59

&lt;211&gt; 3217

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (469).. (1875)

&lt;400&gt; 59

gtcgggtctcc gccagctagg atctcccccg ccgtccgcc ccgcccctcg tctgcctccc 60  
 ccgcccgcgc ctccgccgc gcttcccttt cctgcctcgc gcccactcc ctctccccc 120  
 ctccctgttt ccttccctgt ccttccagc tcacgtctc ttccctgcc gccgccttt 180  
 cttttttcct tttttgcat tggcgtcttg gggctgttac acacacgcgc gctgtccatt 240  
 gcagcttaca taaaggcggg cgcgattatg caattatatt gtttagcata tttaagagc 300  
 aatggctcgt ttcttagga tttaacacg aaggcatcat gcatttttga aaaactagta 360

ttgagaataa taccttgcaa cgtaaagaat gttttttggt atttttacac aatctctact 420

ttgaccaaac gagtctggac agttttcttt taatggaaaa taggagaa atg gag gaa 477

Met Glu Glu

1

aga atg gaa atg att tct gaa agg cca aaa gag agt atg tat tcc tgg 525

Arg Met Glu Met Ile Ser Glu Arg Pro Lys Glu Ser Met Tyr Ser Trp

5

10

15

aac aaa act gca gag aaa agt gat ttt gaa gct gta gaa gca ctt atg 573

Asn Lys Thr Ala Glu Lys Ser Asp Phe Glu Ala Val Glu Ala Leu Met

20

25

30

35

tca atg agc tgc agt tgg aag tct gat ttt aag aaa tac gtt gaa aac 621

Ser Met Ser Cys Ser Trp Lys Ser Asp Phe Lys Lys Tyr Val Glu Asn

40

45

50

aga cct gtt aca cca gta tct gat ttg tca gag gaa gag aat ctg ctt 669

Arg Pro Val Thr Pro Val Ser Asp Leu Ser Glu Glu Glu Asn Leu Leu

55

60

65

ccg gga aca cct gat ttt cat aca atc cca gca ttt tgt ttg act cca 717

Pro Gly Thr Pro Asp Phe His Thr Ile Pro Ala Phe Cys Leu Thr Pro

70

75

80

cct tac agt cct tct gac ttt gaa ccc tct caa gtg tca aat ctg atg 765

Pro Tyr Ser Pro Ser Asp Phe Glu Pro Ser Gln Val Ser Asn Leu Met

85

90

95

gca cca gcg cca tct act gta cac ttc aag tca ctc tca gat act gcc 813

Ala Pro Ala Pro Ser Thr Val His Phe Lys Ser Leu Ser Asp Thr Ala

100

105

110

115

aaa cct cac att gcc gca cct ttc aaa gag gaa gaa aag agc cca gta 861

Lys Pro His Ile Ala Ala Pro Phe Lys Glu Glu Glu Lys Ser Pro Val

120	125	130	
tct gcc ccc aaa ctc ccc aaa gct cag gca aca agt gtg att cgt cat			909
Ser Ala Pro Lys Leu Pro Lys Ala Gln Ala Thr Ser Val Ile Arg His			
135	140	145	
aca gct gat gcc cag cta tgt aac cac cag acc tgc cca atg aaa gca			957
Thr Ala Asp Ala Gln Leu Cys Asn His Gln Thr Cys Pro Met Lys Ala			
150	155	160	
gcc agc atc ctc aac tat cag aac aat tct ttt aga aga aga acc cac			1005
Ala Ser Ile Leu Asn Tyr Gln Asn Asn Ser Phe Arg Arg Arg Thr His			
165	170	175	
cta aat gtt gag gct gca aga aag aac ata cca tgt gcc gct gtg tca			1053
Leu Asn Val Glu Ala Ala Arg Lys Asn Ile Pro Cys Ala Ala Val Ser			
180	185	190	195
cca aac aga tcc aaa tgt gag aga aac aca gtg gca gat gtt gat gag			1101
Pro Asn Arg Ser Lys Cys Glu Arg Asn Thr Val Ala Asp Val Asp Glu			
200	205	210	
aaa gca agt gct gca ctt tat gac ttt tct gtg cct tcc tca gag acg			1149
Lys Ala Ser Ala Ala Leu Tyr Asp Phe Ser Val Pro Ser Ser Glu Thr			
215	220	225	
gtc atc tgc agg tct cag cca gcc cct gtg tcc cca caa cag aag tca			1197
Val Ile Cys Arg Ser Gln Pro Ala Pro Val Ser Pro Gln Gln Lys Ser			
230	235	240	
gtg ttg gtc tct cca cct gca gta tct gca ggg gga gtg cca cct atg			1245
Val Leu Val Ser Pro Pro Ala Val Ser Ala Gly Gly Val Pro Pro Met			
245	250	255	
ccg gtc atc tgc cag atg gtt ccc ctt cct gcc aac aac cct gtt gtg			1293

Pro Val Ile Cys Gln Met Val Pro Leu Pro Ala Asn Asn Pro Val Val  
 260 265 270 275  
 aca aca gtc gtt ccc agc act cct ccc agc cag cca cca gct gtt tgc 1341  
 Thr Thr Val Val Pro Ser Thr Pro Pro Ser Gln Pro Pro Ala Val Cys  
 280 285 290  
 ccc cct gtt gtg ttc atg ggc aca caa gtc ccc aaa ggc gct gtc atg 1389  
 Pro Pro Val Val Phe Met Gly Thr Gln Val Pro Lys Gly Ala Val Met  
 295 300 305  
 ttt gtg gta ccc cag ccc gtt gtg cag agt tca aag cct ccg gtg gtg 1437  
 Phe Val Val Pro Gln Pro Val Val Gln Ser Ser Lys Pro Pro Val Val  
 310 315 320  
 agc ccg aat ggc acc aga ctc tct ccc att gcc cct gct cct ggg ttt 1485  
 Ser Pro Asn Gly Thr Arg Leu Ser Pro Ile Ala Pro Ala Pro Gly Phe  
 325 330 335  
 tcc cct tca gca gca aaa gtc act cct cag att gat tca tca agg ata 1533  
 Ser Pro Ser Ala Ala Lys Val Thr Pro Gln Ile Asp Ser Ser Arg Ile  
 340 345 350 355  
 agg agt cac atc tgt agc cac cca gga tgt ggc aag aca tac ttt aaa 1581  
 Arg Ser His Ile Cys Ser His Pro Gly Cys Gly Lys Thr Tyr Phe Lys  
 360 365 370  
 agt tcc cat ctg aag gcc cac acg agg acg cac aca gga gaa aag cct 1629  
 Ser Ser His Leu Lys Ala His Thr Arg Thr His Thr Gly Glu Lys Pro  
 375 380 385  
 ttc agc tgt agc tgg aaa ggt tgt gaa agg agg ttt gcc cgt tct gat 1677  
 Phe Ser Cys Ser Trp Lys Gly Cys Glu Arg Arg Phe Ala Arg Ser Asp  
 390 395 400  
 gaa ctg tcc aga cac agg cga acc cac acg ggt gag aag aaa ttt gcg 1725

Glu Leu Ser Arg His Arg Arg Thr His Thr Gly Glu Lys Lys Phe Ala  
 405 410 415  
 tgc ccc atg tgt gac cgg cgg ttc atg agg agt gac cat ttg acc aag 1773  
 Cys Pro Met Cys Asp Arg Arg Phe Met Arg Ser Asp His Leu Thr Lys  
 420 425 430 435  
 cat gcc cgg cgc cat cta tca gcc aag aag cta cca aac tgg cag atg 1821  
 His Ala Arg Arg His Leu Ser Ala Lys Lys Leu Pro Asn Trp Gln Met  
 440 445 450  
 gaa gtg agc aag cta aat gac att gct cta cct cca acc cct gct ccc 1869  
 Glu Val Ser Lys Leu Asn Asp Ile Ala Leu Pro Pro Thr Pro Ala Pro  
 455 460 465  
 aca cag tgacagaccg gaaagtgaag agtcagaact aactttggtc tcagcgggag 1925  
 Thr Gln  
 ccagtggatga tgtaaaaatg ctccacatgc aagtcctgtg cccacaacg tggcttaag 1985  
 cagaagcccc acagccctggc acgaaggccc cgtctgggtt agglgactaa aagggtctcg 2045  
 gccacaggca ggtcacagaa aggcaggttt catttcttat cacataagag agatgagaaa 2105  
 gcttttattc ctttgaatat ttttgaagg ttccagatga ggtaacaca ggtagcacag 2165  
 attttgaatc tgtgtgcata ttgttactt tactttttgc tgtttatact tgagaccaac 2225  
 ttttcaatgt gattcttcta aagcactggt ttcaagaata tggaggctgg aaggaaataa 2285  
 acattacggt acagacatgg agatgtaaaa tgagtttgta ttattacaaa tattgcatc 2345  
 tttttctaga gttatcttct ttattattcc tagtctttcc agtcaacatc gtggalgtag 2405  
 tgattaaata tatctagaac tatcatTTTT acactattgt gaatatttgg aattgaacga 2465  
 ctgtatattg ctaagagggc caaagaattg gaatcctcct taatttaatt gctttgaagc 2525  
 atagctacaa ttgtttttg catTTTTgtt ttgaaagttt aacaaatgac tgatcttagg 2585  
 catttcatta tgccttgaac tttagtttgc ctgcagtttc ttgtgtagat ttgaaaattg 2645  
 tataccaacg tgttttctgt agactctaag atacactgca cttgttttag aaaaaaact 2705

gaagatgaaa tatatatgtt aaagaaggga tatlaagaat cttagataac ttcttgaaaa 2765  
 agatggctta tgcatacagc aaagtacctc catgttatga ggatataatg tgtgcttcat 2825  
 tgaattagaa aattagtgac cattattcac aggtggacaa atgttgicct gtaattttat 2885  
 aggagttttt tgggatgtgg aggtagtgg gtagaaaaat tattagaaca ttcacttttg 2945  
 ttaacaglat ttctctttta ttctgttata tagtggatga tatacacagt ggcaaaacaa 3005  
 aagtacattg cttaaaatat atagtaaaa atgtcactat atcttcccat ttaacattgt 3065  
 tttgtatat tgggtgtaga ttcttgacat caaaacttgg acccttgga aacaaaagtt 3125  
 ttaattaaaa aaaatccttg tgacttaca ttgcacaat atttctttg ttgtacttta 3185  
 tatcttgitt acaataaaga attcccttgg gc 3217

<210> 60

<211> 469

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 60

Met	Glu	Glu	Arg	Met	Glu	Met	Ile	Ser	Glu	Arg	Pro	Lys	Glu	Ser	Met
1				5							10				15
Tyr	Ser	Trp	Asn	Lys	Thr	Ala	Glu	Lys	Ser	Asp	Phe	Glu	Ala	Val	Glu
			20							25				30	
Ala	Leu	Met	Ser	Met	Ser	Cys	Ser	Trp	Lys	Ser	Asp	Phe	Lys	Lys	Tyr
		35					40						45		
Val	Glu	Asn	Arg	Pro	Val	Thr	Pro	Val	Ser	Asp	Leu	Ser	Glu	Glu	Glu
	50					55						60			
Asn	Leu	Leu	Pro	Gly	Thr	Pro	Asp	Phe	His	Thr	Ile	Pro	Ala	Phe	Cys
65				70						75				80	
Leu	Thr	Pro	Pro	Tyr	Ser	Pro	Ser	Asp	Phe	Glu	Pro	Ser	Gln	Val	Ser
				85						90				95	

Asn Leu Met Ala Pro Ala Pro Ser Thr Val His Phe Lys Ser Leu Ser  
 100 105 110  
 Asp Thr Ala Lys Pro His Ile Ala Ala Pro Phe Lys Glu Glu Glu Lys  
 115 120 125  
 Ser Pro Val Ser Ala Pro Lys Leu Pro Lys Ala Gln Ala Thr Ser Val  
 130 135 140  
 Ile Arg His Thr Ala Asp Ala Gln Leu Cys Asn His Gln Thr Cys Pro  
 145 150 155 160  
 Met Lys Ala Ala Ser Ile Leu Asn Tyr Gln Asn Asn Ser Phe Arg Arg  
 165 170 175  
 Arg Thr His Leu Asn Val Glu Ala Ala Arg Lys Asn Ile Pro Cys Ala  
 180 185 190  
 Ala Val Ser Pro Asn Arg Ser Lys Cys Glu Arg Asn Thr Val Ala Asp  
 195 200 205  
 Val Asp Glu Lys Ala Ser Ala Ala Leu Tyr Asp Phe Ser Val Pro Ser  
 210 215 220  
 Ser Glu Thr Val Ile Cys Arg Ser Gln Pro Ala Pro Val Ser Pro Gln  
 225 230 235 240  
 Gln Lys Ser Val Leu Val Ser Pro Pro Ala Val Ser Ala Gly Gly Val  
 245 250 255  
 Pro Pro Met Pro Val Ile Cys Gln Met Val Pro Leu Pro Ala Asn Asn  
 260 265 270  
 Pro Val Val Thr Thr Val Val Pro Ser Thr Pro Pro Ser Gln Pro Pro  
 275 280 285  
 Ala Val Cys Pro Pro Val Val Phe Met Gly Thr Gln Val Pro Lys Gly  
 290 295 300  
 Ala Val Met Phe Val Val Pro Gln Pro Val Val Gln Ser Ser Lys Pro

305                      310                      315                      320  
 Pro Val Val Ser Pro Asn Gly Thr Arg Leu Ser Pro Ile Ala Pro Ala  
                          325                      330                      335  
 Pro Gly Phe Ser Pro Ser Ala Ala Lys Val Thr Pro Gln Ile Asp Ser  
                          340                      345                      350  
 Ser Arg Ile Arg Ser His Ile Cys Ser His Pro Gly Cys Gly Lys Thr  
                          355                      360                      365  
 Tyr Phe Lys Ser Ser His Leu Lys Ala His Thr Arg Thr His Thr Gly  
                          370                      375                      380  
 Glu Lys Pro Phe Ser Cys Ser Trp Lys Gly Cys Glu Arg Arg Phe Ala  
 385                      390                      395                      400  
 Arg Ser Asp Glu Leu Ser Arg His Arg Arg Thr His Thr Gly Glu Lys  
                          405                      410                      415  
 Lys Phe Ala Cys Pro Met Cys Asp Arg Arg Phe Met Arg Ser Asp His  
                          420                      425                      430  
 Leu Thr Lys His Ala Arg Arg His Leu Ser Ala Lys Lys Leu Pro Asn  
                          435                      440                      445  
 Trp Gln Met Glu Val Ser Lys Leu Asn Asp Ile Ala Leu Pro Pro Thr  
                          450                      455                      460  
 Pro Ala Pro Thr Gln  
 465

&lt;210&gt; 61

&lt;211&gt; 1428

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;



&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (125).. (868)

&lt;400&gt; 61

cgagctgata aaggcgccat ttggagggg ccgaggaga cgggtgccg ctgcgggctc 60  
 gctctgccgt gcgctaggct tggtaggaag gccgtgtctc ggtccgcgc ttctgtcac 120  
 cgcc atg tgc gga ggt ggt gtg att cgt ggc ccc gca ggg aac aac gat 169  
 Met Ser Gly Gly Gly Val Ile Arg Gly Pro Ala Gly Asn Asn Asp  
 1 5 10 15  
 tgc cgc atc tac gtg ggt aac tta cct cca gac atc cga acc aag gac 217  
 Cys Arg Ile Tyr Val Gly Asn Leu Pro Pro Asp Ile Arg Thr Lys Asp  
 20 25 30  
 att gag gac gtg ttc tac aaa tac ggc gct atc cgc gac atc gac ctc 265  
 Ile Glu Asp Val Phe Tyr Lys Tyr Gly Ala Ile Arg Asp Ile Asp Leu  
 35 40 45  
 aag aat cgc cgc ggg gga ccg ccc ttc gcc ttc gtt gag ttc gag gac 313  
 Lys Asn Arg Arg Gly Gly Pro Pro Phe Ala Phe Val Glu Phe Glu Asp  
 50 55 60  
 ccg cga gac gcg gaa gac gcg gtg tat ggt cgc gac ggc tat gat tac 361  
 Pro Arg Asp Ala Glu Asp Ala Val Tyr Gly Arg Asp Gly Tyr Asp Tyr  
 65 70 75  
 gat ggg tac cgt ctg cgg gtg gag ttt cct cga agc ggc cgt gga aca 409  
 Asp Gly Tyr Arg Leu Arg Val Glu Phe Pro Arg Ser Gly Arg Gly Thr  
 80 85 90 95  
 ggc cga ggc ggc ggc ggg ggt gga ggt ggc gga gct ccc cga ggt cgc 457  
 Gly Arg Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ala Pro Arg Gly Arg  
 100 105 110

tat ggc ccc cca tcc agg cgg tct gaa aac aga gtg gtt gtc tct gga 505  
 Tyr Gly Pro Pro Ser Arg Arg Ser Glu Asn Arg Val Val Val Ser Gly  
 115 120 125  
 ctg cct cca agt gga agt tgg cag gat tta aag gat cac atg cgt gaa 553  
 Leu Pro Pro Ser Gly Ser Trp Gln Asp Leu Lys Asp His Met Arg Glu  
 130 135 140  
 gca ggt gat gta tgt tat gct gat gtt tac cga gat ggc act ggt gtc 601  
 Ala Gly Asp Val Cys Tyr Ala Asp Val Tyr Arg Asp Gly Thr Gly Val  
 145 150 155  
 gtg gag ttt gta cgg aaa gaa gat atg acc tat gca gtt cga aaa ctg 649  
 Val Glu Phe Val Arg Lys Glu Asp Met Thr Tyr Ala Val Arg Lys Leu  
 160 165 170 175  
 gat aac act aag ttt aga tct cat gag gga gaa act gcc tac atc cgg 697  
 Asp Asn Thr Lys Phe Arg Ser His Glu Gly Glu Thr Ala Tyr Ile Arg  
 180 185 190  
 gtt aaa gtt gat ggg ccc aga agt cca agt tat gga aga tct cga tct 745  
 Val Lys Val Asp Gly Pro Arg Ser Pro Ser Tyr Gly Arg Ser Arg Ser  
 195 200 205  
 cga agc cgt agt cgt agc aga agc cgt agc aga agc aac agc agg agt 793  
 Arg Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser Asn Ser Arg Ser  
 210 215 220  
 cgc agt tac tcc cca agg aga agc aga gga tca cca cgc tat tct ccc 841  
 Arg Ser Tyr Ser Pro Arg Arg Ser Arg Gly Ser Pro Arg Tyr Ser Pro  
 225 230 235  
 cgt cat agc aga tct cgc tct cgt aca taagatgatt ggtgacactt 888  
 Arg His Ser Arg Ser Arg Ser Arg Thr  
 240 245

ttgtagaac ccatgttgta tacagtcttc ctttattcag tacaatcttt tcatttttta 948  
 attcaaactg tttgttcag aatgggctaa agtgttgaat tgcattcttg taatatcccc 1008  
 ttgtccttaa catctacatt cccctcgtgt ctttgataaa ttgtatttta agtgaigtca 1068  
 tagacaggat tgittaaatt tagttaactc catactcttc agactgtgat attgtgtaaa 1128  
 tgtctatctg cccctggtttg tgtgaactgg gatgttgggg gtgtttgttg ttaacttacc 1188  
 tggggaagtt cttatgttta tcttgctttt catgtgtctt tctgtagaca tatctgaaga 1248  
 gatggattaa gaatgctttg gattaaggat tgtggagcac atttcaatca ttttaggatt 1308  
 gtcaaaagga ggattgagga ggalcagatc aataatggag gcaatggat gactccaagt 1368  
 gctattgtca cagaigaaat tggcagtatt gaccttatac taaaaggcag gggctaaaaa 1428

<210> 62

<211> 248

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 62

Met Ser Gly Gly Gly Val Ile Arg Gly Pro Ala Gly Asn Asn Asp Cys

1 5 10 15

Arg Ile Tyr Val Gly Asn Leu Pro Pro Asp Ile Arg Thr Lys Asp Ile

20 25 30

Glu Asp Val Phe Tyr Lys Tyr Gly Ala Ile Arg Asp Ile Asp Leu Lys

35 40 45

Asn Arg Arg Gly Gly Pro Pro Phe Ala Phe Val Glu Phe Glu Asp Pro

50 55 60

Arg Asp Ala Glu Asp Ala Val Tyr Gly Arg Asp Gly Tyr Asp Tyr Asp

65 70 75 80

Gly Tyr Arg Leu Arg Val Glu Phe Pro Arg Ser Gly Arg Gly Thr Gly

85 90 95

Arg Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ala Pro Arg Gly Arg Tyr  
 100 105 110  
 Gly Pro Pro Ser Arg Arg Ser Glu Asn Arg Val Val Val Ser Gly Leu  
 115 120 125  
 Pro Pro Ser Gly Ser Trp Gln Asp Leu Lys Asp His Met Arg Glu Ala  
 130 135 140  
 Gly Asp Val Cys Tyr Ala Asp Val Tyr Arg Asp Gly Thr Gly Val Val  
 145 150 155 160  
 Glu Phe Val Arg Lys Glu Asp Met Thr Tyr Ala Val Arg Lys Leu Asp  
 165 170 175  
 Asn Thr Lys Phe Arg Ser His Glu Gly Glu Thr Ala Tyr Ile Arg Val  
 180 185 190  
 Lys Val Asp Gly Pro Arg Ser Pro Ser Tyr Gly Arg Ser Arg Ser Arg  
 195 200 205  
 Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser Asn Ser Arg Ser Arg  
 210 215 220  
 Ser Tyr Ser Pro Arg Arg Ser Arg Gly Ser Pro Arg Tyr Ser Pro Arg  
 225 230 235 240  
 His Ser Arg Ser Arg Ser Arg Thr  
 245

&lt;210&gt; 63

&lt;211&gt; 3664

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (195).. (1943)

&lt;400&gt; 63

atggggcctg aaactgtctg ggctgagct ggggagcgga agccacttgt cccctccct 60  
 cccaggact tctgtgactc ctgggccaca gaggccaac cagggtlaagg gcctggggat 120  
 accccctgcc tggccccctt gccc aaactg gcaggggggc caggctgggc agcagcccct 180  
 ctttcacctc aact atg gat ctc ctg ccc ccc aag ccc aag tac aat cca 230  
 Met Asp Leu Leu Pro Pro Lys Pro Lys Tyr Asn Pro  
 1 5 10  
 ctc cgg aat gag tct ctg tca tgc ctg gag gaa ggg gct tct ggg tcc 278  
 Leu Arg Asn Glu Ser Leu Ser Ser Leu Glu Glu Gly Ala Ser Gly Ser  
 15 20 25  
 acc ccc ccg gag gag ctg cct tcc cca tca gct tca tcc ctg ggg ccc 326  
 Thr Pro Pro Glu Glu Leu Pro Ser Pro Ser Ala Ser Ser Leu Gly Pro  
 30 35 40  
 atc ctg cct cct ctg cct ggg gac gat agt ccc act acc ctg tgc tcc 374  
 Ile Leu Pro Pro Leu Pro Gly Asp Asp Ser Pro Thr Thr Leu Cys Ser  
 45 50 55 60  
 ttc ttc ccc cgg atg agc aac ctg agg ctg gcc aac ccg gct ggg ggg 422  
 Phe Phe Pro Arg Met Ser Asn Leu Arg Leu Ala Asn Pro Ala Gly Gly  
 65 70 75  
 cgc cca ggg tct aag ggg gag cca gga agg gca gct gat gat ggg gag 470  
 Arg Pro Gly Ser Lys Gly Glu Pro Gly Arg Ala Ala Asp Asp Gly Glu  
 80 85 90  
 ggg atc gat ggg gca gcc atg cca gag tca ggc ccc cta ccc ctc ctc 518  
 Gly Ile Asp Gly Ala Ala Met Pro Glu Ser Gly Pro Leu Pro Leu Leu  
 95 100 105

cag gac atg aac aag ctg agt gga ggc ggc ggg cgc agg act cgg gtg 566  
 Gln Asp Met Asn Lys Leu Ser Gly Gly Gly Gly Arg Arg Thr Arg Val  
 110 115 120  
 gaa ggg ggc cag ctt ggg ggc gag gag tgg acc cgc cac ggg agc ttt 614  
 Glu Gly Gly Gln Leu Gly Gly Glu Glu Trp Thr Arg His Gly Ser Phe  
 125 130 135 140  
 gtc aat aag ccc acg cgg ggc tgg ctg cat ccc aac gac aaa gtc atg 662  
 Val Asn Lys Pro Thr Arg Gly Trp Leu His Pro Asn Asp Lys Val Met  
 145 150 155  
 gga ccc ggg gtt tcc tac ttg gtt cgg tac atg ggt tgt gtg gag gtc 710  
 Gly Pro Gly Val Ser Tyr Leu Val Arg Tyr Met Gly Cys Val Glu Val  
 160 165 170  
 ctc cag tca atg cgt gcc ctg gac ttc aac acc cgg act cag gtc acc 758  
 Leu Gln Ser Met Arg Ala Leu Asp Phe Asn Thr Arg Thr Gln Val Thr  
 175 180 185  
 agg gag gcc atc agt ctg gtg tgt gag gct gtg ccg ggt gct aag ggg 806  
 Arg Glu Ala Ile Ser Leu Val Cys Glu Ala Val Pro Gly Ala Lys Gly  
 190 195 200  
 gcg aca agg agg aga aag ccc tgt agc cgc ccg ctc agc tct atc ctg 854  
 Ala Thr Arg Arg Arg Lys Pro Cys Ser Arg Pro Leu Ser Ser Ile Leu  
 205 210 215 220  
 ggg agg agt aac ctg aaa ttt gct gga atg cca atc act ctc acc gtc 902  
 Gly Arg Ser Asn Leu Lys Phe Ala Gly Met Pro Ile Thr Leu Thr Val  
 225 230 235  
 tcc acc agc agc ctc aac ctc atg gcc gca gac tgc aaa cag atc atc 950  
 Ser Thr Ser Ser Leu Asn Leu Met Ala Ala Asp Cys Lys Gln Ile Ile  
 240 245 250

gcc aac cac cac atg caa tct atc tca ttt gca tcc ggc ggg gat ccg 998  
 Ala Asn His His Met Gln Ser Ile Ser Phe Ala Ser Gly Gly Asp Pro  
 255 260 265  
 gac aca gcc gag tat gtc gcc tat gtt gcc aaa gac cct gtg aat cag 1046  
 Asp Thr Ala Glu Tyr Val Ala Tyr Val Ala Lys Asp Pro Val Asn Gln  
 270 275 280  
 aga gcc tgc cac att ctg gag tgt ccc gaa ggg ctt gcc cag gat gtc 1094  
 Arg Ala Cys His Ile Leu Glu Cys Pro Glu Gly Leu Ala Gln Asp Val  
 285 290 295 300  
 atc agc acc att ggc cag gcc ttc gag ttg cgc ttc aaa caa tac ctc 1142  
 Ile Ser Thr Ile Gly Gln Ala Phe Glu Leu Arg Phe Lys Gln Tyr Leu  
 305 310 315  
 agg aac cca ccc aaa ctg gtc acc cct cat gac agg atg gct ggc ttt 1190  
 Arg Asn Pro Pro Lys Leu Val Thr Pro His Asp Arg Met Ala Gly Phe  
 320 325 330  
 gat ggc tca gca tgg gat gag gag gag gaa gag cca cct gac cat cag 1238  
 Asp Gly Ser Ala Trp Asp Glu Glu Glu Glu Glu Pro Pro Asp His Gln  
 335 340 345  
 tac tat aat gac ttc ccg ggg aag gaa ccc ccc ttg ggg ggg gtg gta 1286  
 Tyr Tyr Asn Asp Phe Pro Gly Lys Glu Pro Pro Leu Gly Gly Val Val  
 350 355 360  
 gac atg agg ctt cgg gaa gga gcc gct cca ggg gct gct cga ccc act 1334  
 Asp Met Arg Leu Arg Glu Gly Ala Ala Pro Gly Ala Ala Arg Pro Thr  
 365 370 375 380  
 gca ccc aat gcc cag acc ccc agc cac ttg gga gct aca ttg cct gta 1382  
 Ala Pro Asn Ala Gln Thr Pro Ser His Leu Gly Ala Thr Leu Pro Val

385	390	395	
gga cag cct gtt ggg gga gat cca gaa gtc cgc aaa cag atg cca cct			1430
Gly Gln Pro Val Gly Gly Asp Pro Glu Val Arg Lys Gln Met Pro Pro			
400	405	410	
cca cca ccc tgt cca ggc aga gag ctt ttt gat gat ccc tcc tat gtc			1478
Pro Pro Pro Cys Pro Gly Arg Glu Leu Phe Asp Asp Pro Ser Tyr Val			
415	420	425	
aac gtc cag aac cta gac aag gcc cgg caa gca gtg ggt ggt gct ggg			1526
Asn Val Gln Asn Leu Asp Lys Ala Arg Gln Ala Val Gly Gly Ala Gly			
430	435	440	
ccc ccc aat cct gct atc aat ggc agt gca ccc cgg gac ctg ttt gac			1574
Pro Pro Asn Pro Ala Ile Asn Gly Ser Ala Pro Arg Asp Leu Phe Asp			
445	450	455	460
atg aag ccc ttc gaa gat gct ctt cgg gtg cct cca cct ccc cag tgc			1622
Met Lys Pro Phe Glu Asp Ala Leu Arg Val Pro Pro Pro Pro Gln Ser			
465	470	475	
gtg tcc atg gct gag cag ctc cga ggg gag ccc tgg ttc cat ggg aag			1670
Val Ser Met Ala Glu Gln Leu Arg Gly Glu Pro Trp Phe His Gly Lys			
480	485	490	
ctg agc cgg cgg gag gct gag gca ctg ctg cag ctc aat ggg gac ttc			1718
Leu Ser Arg Arg Glu Ala Glu Ala Leu Leu Gln Leu Asn Gly Asp Phe			
495	500	505	
ttg gta cgg gag agc acg acc aca cct ggc cag tat gtg ctc act ggc			1766
Leu Val Arg Glu Ser Thr Thr Thr Pro Gly Gln Tyr Val Leu Thr Gly			
510	515	520	
ttg cag agt ggg cag cct aag cat ttg cta ctg gtg gac cct gag ggt			1814
Leu Gln Ser Gly Gln Pro Lys His Leu Leu Leu Val Asp Pro Glu Gly			



525                      530                      535                      540  
 gtg gtt cgg act aag gat cac cgc ttt gaa agt gtc agt cac ctt atc 1862  
 Val Val Arg Thr Lys Asp His Arg Phe Glu Ser Val Ser His Leu Ile  
                     545                      550                      555  
 agc tac cac atg gac aat cac ttg ccc atc atc tct gcg ggc agc gaa 1910  
 Ser Tyr His Met Asp Asn His Leu Pro Ile Ile Ser Ala Gly Ser Glu  
                     560                      565                      570  
 ctg tgt cta cag caa cct gtg gag cgg aaa ctg tgatctgccc tagcgtctc 1963  
 Leu Cys Leu Gln Gln Pro Val Glu Arg Lys Leu  
                     575                      580  
 ttccagaaga tgccctccaa tcttttccac cctattccct aactctcggg acctcggttg 2023  
 ggagtggtct gtgggcttgg ccttgtgtca gagctgggag tagcatggac tctgggttcc 2083  
 atatccagct gattgagagg gtttgagtca aaagcctggg tgagaatcct gcctctcccc 2143  
 aaacattaat caccaaagta ttaatgtaca gattggcccc tcacctgggc ctttctgtg 2203  
 ccaacctgat gccccttccc caagaaggcg agtgcttgc atggaaaatg tctgttggtg 2263  
 acaggccccag tggaacagtc accttcttgg gcaaggggga acaaatcaca cctctgggct 2323  
 tcagggtatc ccagaccct ctcaacaccc gccccccca tgtttaaact ttgtgccttt 2383  
 gaccatctct taggtctaat gatatttat gaaacagtt ctgggacccc tgaattcttc 2443  
 aatgacaggg atgccaacac ctcttggct tctgggacct gtgttcttgc tgagcacct 2503  
 ctccggtttg ggttgggata acagaggcag gattggcagc tgtccctct ccttggggat 2563  
 atgcaacct tagagattgc ccagagccc cactcccggc caggcgggag atggaccct 2623  
 ccttgtctca gtgcctctg gccggggccc ctaccccaa ggggtctgta tataatttc 2683  
 ataaggcctg ccttcccatg ttgatgcct atgtactctg cgccaaagt cagcccttcc 2743  
 tctgaagcc tctgcccctg ctcccttct gggaggcgcg ggtgggggtg actgaatttg 2803  
 ggctcttgt acagttaact ctcccaggcg gattttgtgg aggtgagaaa aggggcatg 2863  
 agactataaa gcagtagaca atccccacat accatctgta gatttggaac tgcattcttt 2923

taaagtitta tatgcatata ttttagggct gctagactta ctttcctatt ttcttttcca 2983  
 ttgcttattc ttgagcacia aatgalaatc aattattaca ttataacatc acctttttga 3043  
 cttttccaag cccittttaca gctcttggca ttttcctcgc ctaggccgtg gaggtaacig 3103  
 ggatcgcacc ttttatacca gagacctgag gcagatgaaa ttatattcca tctaggacta 3163  
 gaaaaacttg ggtctcttac cgcgagactg agaggcagaa gtcagcccga atgcctgtca 3223  
 gtttcatgga ggggaaacgc aaaacctgca gtccctgagt accttctaca ggcccggccc 3283  
 agcctaggcc cggggtggcc acaccacagc aagccggccc cccctctttt ggccttgttg 3343  
 ataagggaga gttgaccgtt ttcatcctgg cctccttttg ctgtttggat gtttccacgg 3403  
 gtctcactta taccaaaggg aaaactcttc attaaagtcc gtatttcttc taaaaaaaaa 3463  
 aaaaaaaaaa tacatttata catcaccttt ttgacttttc caagcccttt tacagctctt 3523  
 ggcattttcc tcgcctaggc ctgtgaggta actgggatcg caccitttat accagagacc 3583  
 tgaggcagat gaaatttatt tccatctagg actagaaaaa ctgggtcttc ttaccgcgag 3643  
 actgagaggc agaagtcagc c 3664

<210> 64

<211> 583

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 64

Met Asp Leu Leu Pro Pro Lys Pro Lys Tyr Asn Pro Leu Arg Asn Glu

1

5

10

15

Ser Leu Ser Ser Leu Glu Glu Gly Ala Ser Gly Ser Thr Pro Pro Glu

20

25

30

Glu Leu Pro Ser Pro Ser Ala Ser Ser Leu Gly Pro Ile Leu Pro Pro

35

40

45

Leu Pro Gly Asp Asp Ser Pro Thr Thr Leu Cys Ser Phe Phe Pro Arg

50

55

60

Met Ser Asn Leu Arg Leu Ala Asn Pro Ala Gly Gly Arg Pro Gly Ser  
 65 70 75 80  
 Lys Gly Glu Pro Gly Arg Ala Ala Asp Asp Gly Glu Gly Ile Asp Gly  
 85 90 95  
 Ala Ala Met Pro Glu Ser Gly Pro Leu Pro Leu Leu Gln Asp Met Asn  
 100 105 110  
 Lys Leu Ser Gly Gly Gly Gly Arg Arg Thr Arg Val Glu Gly Gly Gln  
 115 120 125  
 Leu Gly Gly Glu Glu Trp Thr Arg His Gly Ser Phe Val Asn Lys Pro  
 130 135 140  
 Thr Arg Gly Trp Leu His Pro Asn Asp Lys Val Met Gly Pro Gly Val  
 145 150 155 160  
 Ser Tyr Leu Val Arg Tyr Met Gly Cys Val Glu Val Leu Gln Ser Met  
 165 170 175  
 Arg Ala Leu Asp Phe Asn Thr Arg Thr Gln Val Thr Arg Glu Ala Ile  
 180 185 190  
 Ser Leu Val Cys Glu Ala Val Pro Gly Ala Lys Gly Ala Thr Arg Arg  
 195 200 205  
 Arg Lys Pro Cys Ser Arg Pro Leu Ser Ser Ile Leu Gly Arg Ser Asn  
 210 215 220  
 Leu Lys Phe Ala Gly Met Pro Ile Thr Leu Thr Val Ser Thr Ser Ser  
 225 230 235 240  
 Leu Asn Leu Met Ala Ala Asp Cys Lys Gln Ile Ile Ala Asn His His  
 245 250 255  
 Met Gln Ser Ile Ser Phe Ala Ser Gly Gly Asp Pro Asp Thr Ala Glu  
 260 265 270  
 Tyr Val Ala Tyr Val Ala Lys Asp Pro Val Asn Gln Arg Ala Cys His

275	280	285	
Ile Leu Glu Cys Pro Glu Gly Leu Ala Gln Asp Val Ile Ser Thr Ile			
290	295	300	
Gly Gln Ala Phe Glu Leu Arg Phe Lys Gln Tyr Leu Arg Asn Pro Pro			
305	310	315	320
Lys Leu Val Thr Pro His Asp Arg Met Ala Gly Phe Asp Gly Ser Ala			
325	330	335	
Trp Asp Glu Glu Glu Glu Glu Pro Pro Asp His Gln Tyr Tyr Asn Asp			
340	345	350	
Phe Pro Gly Lys Glu Pro Pro Leu Gly Gly Val Val Asp Met Arg Leu			
355	360	365	
Arg Glu Gly Ala Ala Pro Gly Ala Ala Arg Pro Thr Ala Pro Asn Ala			
370	375	380	
Gln Thr Pro Ser His Leu Gly Ala Thr Leu Pro Val Gly Gln Pro Val			
385	390	395	400
Gly Gly Asp Pro Glu Val Arg Lys Gln Met Pro Pro Pro Pro Pro Cys			
405	410	415	
Pro Gly Arg Glu Leu Phe Asp Asp Pro Ser Tyr Val Asn Val Gln Asn			
420	425	430	
Leu Asp Lys Ala Arg Gln Ala Val Gly Gly Ala Gly Pro Pro Asn Pro			
435	440	445	
Ala Ile Asn Gly Ser Ala Pro Arg Asp Leu Phe Asp Met Lys Pro Phe			
450	455	460	
Glu Asp Ala Leu Arg Val Pro Pro Pro Pro Gln Ser Val Ser Met Ala			
465	470	475	480
Glu Gln Leu Arg Gly Glu Pro Trp Phe His Gly Lys Leu Ser Arg Arg			

485	490	495
Glu Ala Glu Ala Leu Leu Gln Leu Asn Gly Asp Phe Leu Val Arg Glu		
500	505	510
Ser Thr Thr Thr Pro Gly Gln Tyr Val Leu Thr Gly Leu Gln Ser Gly		
515	520	525
Gln Pro Lys His Leu Leu Leu Val Asp Pro Glu Gly Val Val Arg Thr		
530	535	540
Lys Asp His Arg Phe Glu Ser Val Ser His Leu Ile Ser Tyr His Met		
545	550	555
Asp Asn His Leu Pro Ile Ile Ser Ala Gly Ser Glu Leu Cys Leu Gln		
565	570	575
Gln Pro Val Glu Arg Lys Leu		
580		

&lt;210&gt; 65

&lt;211&gt; 2493

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (41).. (1237)

&lt;400&gt; 65

actgcgactc gagacagcgg cccggcagga cagctccaga atg aaa atg cgg ttc 55

Met Lys Met Arg Phe

1

5

ttg ggg ttg gtg gtc tgt ttg gtt ctc tgg ccc ctg cat tct gag ggg 103

Leu Gly Leu Val Val Cys Leu Val Leu Trp Pro Leu His Ser Glu Gly

10	15	20	
tct gga ggg aaa ctg aca gct gtg gat cct gaa aca aac atg aat gtg			151
Ser Gly Gly Lys Leu Thr Ala Val Asp Pro Glu Thr Asn Met Asn Val			
25	30	35	
agt gaa att atc tct tac tgg gga ttc cct agt gag gaa tac cta gtt			199
Ser Glu Ile Ile Ser Tyr Trp Gly Phe Pro Ser Glu Glu Tyr Leu Val			
40	45	50	
gag aca gaa gat gga tat att ctg tgc ctt aac cga att cct cat ggg			247
Glu Thr Glu Asp Gly Tyr Ile Leu Cys Leu Asn Arg Ile Pro His Gly			
55	60	65	
agg aag aac cat tct gac aaa ggt ccc aaa cca gtt gtc ttc ctg caa			295
Arg Lys Asn His Ser Asp Lys Gly Pro Lys Pro Val Val Phe Leu Gln			
70	75	80	85
cat ggc ttg ctg gca gat tct agt aac tgg gtc aca aac ctt gcc aac			343
His Gly Leu Leu Ala Asp Ser Ser Asn Trp Val Thr Asn Leu Ala Asn			
90	95	100	
agc agc ctg ggc ttc att ctt gct gat gct ggt ttt gac gtg tgg atg			391
Ser Ser Leu Gly Phe Ile Leu Ala Asp Ala Gly Phe Asp Val Trp Met			
105	110	115	
ggc aac agc aga gga aat acc tgg tct cgg aaa cat aag aca ctc tca			439
Gly Asn Ser Arg Gly Asn Thr Trp Ser Arg Lys His Lys Thr Leu Ser			
120	125	130	
gtt tct cag gat gaa ttc tgg gct ttc agt tat gat gag atg gca aaa			487
Val Ser Gln Asp Glu Phe Trp Ala Phe Ser Tyr Asp Glu Met Ala Lys			
135	140	145	
tat gac cta cca gct tcc att aac ttc att ctg aat aaa act ggc caa			535
Tyr Asp Leu Pro Ala Ser Ile Asn Phe Ile Leu Asn Lys Thr Gly Gln			

150	155	160	165	
gaa caa gtg tat tat gtg ggt cat tct caa ggc acc act ata ggt ttt				583
Glu Gln Val Tyr Tyr Val Gly His Ser Gln Gly Thr Thr Ile Gly Phe				
	170	175	180	
ata gca ttt tca cag atc cct gag ctg gct aaa agg att aaa atg ttt				631
Ile Ala Phe Ser Gln Ile Pro Glu Leu Ala Lys Arg Ile Lys Met Phe				
	185	190	195	
ttt gcc ctg ggt cct gtg gct tcc gtc gcc ttc tgt act agc cct atg				679
Phe Ala Leu Gly Pro Val Ala Ser Val Ala Phe Cys Thr Ser Pro Met				
	200	205	210	
gcc aaa tta gga cga tta cca gat cat ctc att aag gac tta ttt gga				727
Ala Lys Leu Gly Arg Leu Pro Asp His Leu Ile Lys Asp Leu Phe Gly				
	215	220	225	
gac aaa gaa ttt ctt ccc cag agt gcg ttt ttg aag tgg ctg ggt acc				775
Asp Lys Glu Phe Leu Pro Gln Ser Ala Phe Leu Lys Trp Leu Gly Thr				
230	235	240	245	
cac gtt tgc act cat gtc ata ctg aag gag ctc tgt gga aat ctc tgt				823
His Val Cys Thr His Val Ile Leu Lys Glu Leu Cys Gly Asn Leu Cys				
	250	255	260	
ttt ctt ctg tgt gga ttt aat gag aga aat tta aat atg tct aga gtg				871
Phe Leu Leu Cys Gly Phe Asn Glu Arg Asn Leu Asn Met Ser Arg Val				
	265	270	275	
gat gta tat aca aca cat tct cct gct gga act tct gtg caa aac atg				919
Asp Val Tyr Thr Thr His Ser Pro Ala Gly Thr Ser Val Gln Asn Met				
	280	285	290	
tta cac tgg agc cag gct gtt aaa ttc caa aag ttt caa gcc ttt gac				967

Leu His Trp Ser Gln Ala Val Lys Phe Gln Lys Phe Gln Ala Phe Asp

295

300

305

tgg gga agc agt gcc aag aat tat ttt cat tac aac cag agt tat cct 1015

Trp Gly Ser Ser Ala Lys Asn Tyr Phe His Tyr Asn Gln Ser Tyr Pro

310

315

320

325

ccc aca tac aat gtg aag gac atg ctt gtg ccg act gca gtc tgg agc 1063

Pro Thr Tyr Asn Val Lys Asp Met Leu Val Pro Thr Ala Val Trp Ser

330

335

340

ggg ggt cac gac tgg ctt gca gat gtc tac gac gtc aat atc tta ctg 1111

Gly Gly His Asp Trp Leu Ala Asp Val Tyr Asp Val Asn Ile Leu Leu

345

350

355

act cag atc acc aac ttg gtg ttc cat gag agc att ccg gaa tgg gag 1159

Thr Gln Ile Thr Asn Leu Val Phe His Glu Ser Ile Pro Glu Trp Glu

360

365

370

cat ctt gac ttc att tgg ggc ctg gat gcc cct tgg agg ctt tat aat 1207

His Leu Asp Phe Ile Trp Gly Leu Asp Ala Pro Trp Arg Leu Tyr Asn

375

380

385

aaa att att aat cta atg agg aaa tat cag tgaagctgg acttgagctg 1257

Lys Ile Ile Asn Leu Met Arg Lys Tyr Gln

390

395

tgtaccacca agtcaatgat tatgtcatgt gaaaatgtgt ttgcttcatt tctgtaaaac 1317

acttggtttt ctttcccagg tcttttgttt ttttatatcc aagaaaatga taactttgaa 1377

gatgcccagt tcactctagt ttcaattaga aacatactag ctattttttc ttttaattagg 1437

gctggaatag gaagccagtg tctcaacat agtatgtct ctttaagtct tttaaatc 1497

actgatgtgt aaaaaggica ttatatccat tctgttttta aaatttaaaa tatattgact 1557

ttttgccctt cataggacaa agtaatatat ggttggaat tttaaaattg tgttgctatt 1617

ggtaaatctg tcactgactt aagcgaggta taaaagtag cagttttcat gtccttgcc 1677



taaagagctc tctagctcaa cggctctgta gttagagatc taaatgacat tttatcatgt 1737  
 tttcctgcag cagggtgcata gtcaaaccac gaaatatcac agctgtgccg gtaataagga 1797  
 tgctaacaat taattttatc aaacctaaact gtgacagctg tgatttgaca cgttttaatt 1857  
 gctcaggtta aatgaaatag ttttccggcg tcttcaaaaa caaatggcac tgataaaaca 1917  
 aaaacaaaag tatgttttaa atgctttgaa gactgataca ctcaaccatc tatattcatg 1977  
 agctctcaat ttcatggcag gccatagttc tacttatctg agaagcaaat ccctgtggag 2037  
 actataccac tattttttct gagattaatg tactcttggg gcccgctact gtcgttattg 2097  
 atcacatctg tgtgaagcca aagccccgtg gttgcccatg agaagtgtcc ttgttcattt 2157  
 tcacccaaat gaagtgtgaa cgtgatgttt tggatgcaa actcagctca gggattcatt 2217  
 ttgtgtctta gttttatatg catccttatt ttttaatacac ctgcttcacg tccctatgtt 2277  
 gggaagtcca tatttgctcg cttttcttgc agcatcattt ccttacaata ctgtccgggtg 2337  
 gacaaaatga caattgatat gttttcttga tataattact ttagctgcac taacagtaca 2397  
 atgcttggtt atgggttaata taggcagggc gaatactact ttgttaacttt taaagictta 2457  
 aacttttcaa taaaattgag tgagacttat aggccc 2493

&lt;210&gt; 66

&lt;211&gt; 399

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 66

Met Lys Met Arg Phe Leu Gly Leu Val Val Cys Leu Val Leu Trp Pro

1

5

10

15

Leu His Ser Glu Gly Ser Gly Gly Lys Leu Thr Ala Val Asp Pro Glu

20

25

30

Thr Asn Met Asn Val Ser Glu Ile Ile Ser Tyr Trp Gly Phe Pro Ser

35

40

45

Glu Glu Tyr Leu Val Glu Thr Glu Asp Gly Tyr Ile Leu Cys Leu Asn

50	55	60	
Arg Ile Pro His Gly Arg Lys Asn His Ser Asp Lys Gly Pro Lys Pro			
65	70	75	80
Val Val Phe Leu Gln His Gly Leu Leu Ala Asp Ser Ser Asn Trp Val			
	85	90	95
Thr Asn Leu Ala Asn Ser Ser Leu Gly Phe Ile Leu Ala Asp Ala Gly			
	100	105	110
Phe Asp Val Trp Met Gly Asn Ser Arg Gly Asn Thr Trp Ser Arg Lys			
	115	120	125
His Lys Thr Leu Ser Val Ser Gln Asp Glu Phe Trp Ala Phe Ser Tyr			
	130	135	140
Asp Glu Met Ala Lys Tyr Asp Leu Pro Ala Ser Ile Asn Phe Ile Leu			
	145	150	155
Asn Lys Thr Gly Gln Glu Gln Val Tyr Tyr Val Gly His Ser Gln Gly			
	165	170	175
Thr Thr Ile Gly Phe Ile Ala Phe Ser Gln Ile Pro Glu Leu Ala Lys			
	180	185	190
Arg Ile Lys Met Phe Phe Ala Leu Gly Pro Val Ala Ser Val Ala Phe			
	195	200	205
Cys Thr Ser Pro Met Ala Lys Leu Gly Arg Leu Pro Asp His Leu Ile			
	210	215	220
Lys Asp Leu Phe Gly Asp Lys Glu Phe Leu Pro Gln Ser Ala Phe Leu			
	225	230	235
Lys Trp Leu Gly Thr His Val Cys Thr His Val Ile Leu Lys Glu Leu			
	245	250	255
Cys Gly Asn Leu Cys Phe Leu Leu Cys Gly Phe Asn Glu Arg Asn Leu			

260	265	270	
Asn Met Ser Arg Val Asp Val Tyr Thr Thr His Ser Pro Ala Gly Thr			
275	280	285	
Ser Val Gln Asn Met Leu His Trp Ser Gln Ala Val Lys Phe Gln Lys			
290	295	300	
Phe Gln Ala Phe Asp Trp Gly Ser Ser Ala Lys Asn Tyr Phe His Tyr			
305	310	315	320
Asn Gln Ser Tyr Pro Pro Thr Tyr Asn Val Lys Asp Met Leu Val Pro			
325	330	335	
Thr Ala Val Trp Ser Gly Gly His Asp Trp Leu Ala Asp Val Tyr Asp			
340	345	350	
Val Asn Ile Leu Leu Thr Gln Ile Thr Asn Leu Val Phe His Glu Ser			
355	360	365	
Ile Pro Glu Trp Glu His Leu Asp Phe Ile Trp Gly Leu Asp Ala Pro			
370	375	380	
Trp Arg Leu Tyr Asn Lys Ile Ile Asn Leu Met Arg Lys Tyr Gln			
385	390	395	

&lt;210&gt; 67

&lt;211&gt; 1633

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (323).. (1177)

&lt;400&gt; 67

aacttaatgt ttttgcattg gactttgagt taagattatt ttttaaattcc tgaaggactag 60

cattaattga cagctgaccc aggtgctaca cagaagtgga tttagtgaat cttaggaagac 120  
 agcagcagac aggatccag gaaccagtgt ttgatgaagc taggactgag gagcaagcga 180  
 gcaagcagca gticgtggaa tcctgtctgc tgcgtcttc ctggtttagg agccgacggg 240  
 cgctcgcagg ctacagcgcg gctgcccgcg gcaggacccg gccgcctccg ccgccgccgc 300  
 cgcccctaag cctcccgaag cc atg gcc ggg ctc ggc cac ccc gcc gcc ttc 352

Met Ala Gly Leu Gly His Pro Ala Ala Phe

1 5 10

ggc cgg gcc acc cac gcc gtg gtg cgg gcg cta ccc gag tcg ctc ggc 400

Gly Arg Ala Thr His Ala Val Val Arg Ala Leu Pro Glu Ser Leu Gly

15 20 25

cag cac gcg ctg aga agc gcc aag ggc gag gag gtg gac gtc gcc cgc 448

Gln His Ala Leu Arg Ser Ala Lys Gly Glu Glu Val Asp Val Ala Arg

30 35 40

gcg gaa cgg cag cac cag ctc tac gtg ggc gtg ctg ggc agc aag ctg 496

Ala Glu Arg Gln His Gln Leu Tyr Val Gly Val Leu Gly Ser Lys Leu

45 50 55

ggg ctg cag gtg gtg gag ctg ccg gcc gac gag agc ctt ccg gac tgc 544

Gly Leu Gln Val Val Glu Leu Pro Ala Asp Glu Ser Leu Pro Asp Cys

60 65 70

gtc ttc gtg gag gac gtg gcc gtg gtg tgc gag gag acg gcc ctc atc 592

Val Phe Val Glu Asp Val Ala Val Val Cys Glu Glu Thr Ala Leu Ile

75 80 85 90

acc cga ccc ggg gcg ccg agc cgg agg aag gag gtt gac atg atg aaa 640

Thr Arg Pro Gly Ala Pro Ser Arg Arg Lys Glu Val Asp Met Met Lys

95 100 105

gaa gca tta gaa aaa ctt cag ctc aat ata gta gag atg aaa gat gaa 688

Glu Ala Leu Glu Lys Leu Gln Leu Asn Ile Val Glu Met Lys Asp Glu

110	115	120	
aat gca act tta gat ggc gga gat gtt tta ttc aca ggc aga gaa ttt	736		
Asn Ala Thr Leu Asp Gly Gly Asp Val Leu Phe Thr Gly Arg Glu Phe			
125	130	135	
ttt gtg ggc ctt tcc aaa agg aca aat caa cga ggt gct gaa atc ttg	784		
Phe Val Gly Leu Ser Lys Arg Thr Asn Gln Arg Gly Ala Glu Ile Leu			
140	145	150	
gct gat act ttt aag gac tat gca gtc tcc aca gtg cca gtg gca gat	832		
Ala Asp Thr Phe Lys Asp Tyr Ala Val Ser Thr Val Pro Val Ala Asp			
155	160	165	170
ggg ttg cat ttg aag agt ttc tgc agc atg gct ggg cct aac ctg atc	880		
Gly Leu His Leu Lys Ser Phe Cys Ser Met Ala Gly Pro Asn Leu Ile			
175	180	185	
gca att ggg tct agt gaa tct gca cag aag gcc ctt aag atc atg caa	928		
Ala Ile Gly Ser Ser Glu Ser Ala Gln Lys Ala Leu Lys Ile Met Gln			
190	195	200	
cag atg agt gac cac cgc tac gac aaa ctc act gtg cct gat gac ata	976		
Gln Met Ser Asp His Arg Tyr Asp Lys Leu Thr Val Pro Asp Asp Ile			
205	210	215	
gca gca aac tgt ata tat cta aat atc ccc aac aaa ggg cac gtc ttg	1024		
Ala Ala Asn Cys Ile Tyr Leu Asn Ile Pro Asn Lys Gly His Val Leu			
220	225	230	
ctg cac cga acc ccg gaa gag tat cca gaa agt gca aag gtt tat gag	1072		
Leu His Arg Thr Pro Glu Glu Tyr Pro Glu Ser Ala Lys Val Tyr Glu			
235	240	245	250
aaa ctg aag gac cat atg ctg atc ccc gtg agc atg tct gaa ctg gaa	1120		

Lys Leu Lys Asp His Met Leu Ile Pro Val Ser Met Ser Glu Leu Glu

255

260

265

aag gtg gat ggg ctg ctc acc tgc tgc tca gtt tta att aac aag aaa 1168

Lys Val Asp Gly Leu Leu Thr Cys Cys Ser Val Leu Ile Asn Lys Lys

270

275

280

gta gac tcc tgagctgcag agtccccccc ggtagccggc aagaccgcac 1217

Val Asp Ser

285

aggcaaggcc gatgactctg tgcccactcc tgttgttttc ctgacaatc tacigtgcca 1277

ctgtgctact aactcttgtt lacaaaattt gattctaagt tgaattgctt cattcaacac 1337

ccccaccctc cctccccreg aggtggtacc taagctgtgg atttgctaaa tgaattaagc 1397

aacctagaag atacagagct aatgaattat caaatgtga ttaatcccag taaggaaaca 1457

ctcatittagt gtctgtattt ttggtgtnaa aattatttag ttgccagtat attctgaaga 1517

atgtcttctt gatcagtcag ataagcttgc tttttttttt ttttttcat gaatcatgtt 1577

tggltccctgt gaaagtcctt ggtccaggga tcttctctct tctcttttta ctctctg 1633

<210> 68

<211> 285

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 68

Met Ala Gly Leu Gly His Pro Ala Ala Phe Gly Arg Ala Thr His Ala

1

5

10

15

Val Val Arg Ala Leu Pro Glu Ser Leu Gly Gln His Ala Leu Arg Ser

20

25

30

Ala Lys Gly Glu Glu Val Asp Val Ala Arg Ala Glu Arg Gln His Gln

35

40

45

Leu Tyr Val Gly Val Leu Gly Ser Lys Leu Gly Leu Gln Val Val Glu  
 50 55 60  
 Leu Pro Ala Asp Glu Ser Leu Pro Asp Cys Val Phe Val Glu Asp Val  
 65 70 75 80  
 Ala Val Val Cys Glu Glu Thr Ala Leu Ile Thr Arg Pro Gly Ala Pro  
 85 90 95  
 Ser Arg Arg Lys Glu Val Asp Met Met Lys Glu Ala Leu Glu Lys Leu  
 100 105 110  
 Gln Leu Asn Ile Val Glu Met Lys Asp Glu Asn Ala Thr Leu Asp Gly  
 115 120 125  
 Gly Asp Val Leu Phe Thr Gly Arg Glu Phe Phe Val Gly Leu Ser Lys  
 130 135 140  
 Arg Thr Asn Gln Arg Gly Ala Glu Ile Leu Ala Asp Thr Phe Lys Asp  
 145 150 155 160  
 Tyr Ala Val Ser Thr Val Pro Val Ala Asp Gly Leu His Leu Lys Ser  
 165 170 175  
 Phe Cys Ser Met Ala Gly Pro Asn Leu Ile Ala Ile Gly Ser Ser Glu  
 180 185 190  
 Ser Ala Gln Lys Ala Leu Lys Ile Met Gln Gln Met Ser Asp His Arg  
 195 200 205  
 Tyr Asp Lys Leu Thr Val Pro Asp Asp Ile Ala Ala Asn Cys Ile Tyr  
 210 215 220  
 Leu Asn Ile Pro Asn Lys Gly His Val Leu Leu His Arg Thr Pro Glu  
 225 230 235 240  
 Glu Tyr Pro Glu Ser Ala Lys Val Tyr Glu Lys Leu Lys Asp His Met  
 245 250 255  
 Leu Ile Pro Val Ser Met Ser Glu Leu Glu Lys Val Asp Gly Leu Leu

260 265 270  
 Thr Cys Cys Ser Val Leu Ile Asn Lys Lys Val Asp Ser

275 280 285

<210> 69

<211> 1779

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (147).. (1421)

<400> 69

aagcgctgt ctgaacctct gccagtcctg gagactgggt ccctgagctc caaccagcgg 60  
 gccctcatcta caccctcacc accgcaactt ctcacccgag caagaagcag ctcccagaga 120  
 gaaagaacgt tcccacctgc ctagcc atg gga gag gac gct gca cag gcc gaa 173

Met Gly Glu Asp Ala Ala Gln Ala Glu

1 5

aag ttc cag cac cct ggg tct gac atg cgg cag gaa aag ccc tcg agc 221

Lys Phe Gln His Pro Gly Ser Asp Met Arg Gln Glu Lys Pro Ser Ser

10 15 20 25

ccc agc ccg atg cct tcc tcc aca cca agc ccc agc ctg aac cta ggg 269

Pro Ser Pro Met Pro Ser Ser Thr Pro Ser Pro Ser Leu Asn Leu Gly

30 35 40

aac aca gag gag gcc atc cgg gac aac tca cag gtg aac gca gtc acg 317

Asn Thr Glu Glu Ala Ile Arg Asp Asn Ser Gln Val Asn Ala Val Thr

45 50 55

gtg ctc acg ctc ctg gac aag ctg gtg aac atg cta gac gct gtg cag 365



Val Leu Thr Leu Leu Asp Lys Leu Val Asn Met Leu Asp Ala Val Gln  
 60 65 70  
 gag aac cag cac aag atg gag cag cga cag atc agt ttg gag ggc tcc 413  
 Glu Asn Gln His Lys Met Glu Gln Arg Gln Ile Ser Leu Glu Gly Ser  
 75 80 85  
 gtg aag ggc atc cag aat gac ctc acc aag ctc tcc aag tac cag gcc 461  
 Val Lys Gly Ile Gln Asn Asp Leu Thr Lys Leu Ser Lys Tyr Gln Ala  
 90 95 100 105  
 tcc acc agc aac acg gtg agc aag ctg ctg gag aag tcc cgc aag gtc 509  
 Ser Thr Ser Asn Thr Val Ser Lys Leu Leu Glu Lys Ser Arg Lys Val  
 110 115 120  
 agc gcc cac acg cgc gcg gtc aaa gag cgc atg gat agg cag tgc gca 557  
 Ser Ala His Thr Arg Ala Val Lys Glu Arg Met Asp Arg Gln Cys Ala  
 125 130 135  
 cag gtg aag cgg ctg gag aac aac cac gcc cag ctc ctc cga cgc aac 605  
 Gln Val Lys Arg Leu Glu Asn Asn His Ala Gln Leu Leu Arg Arg Asn  
 140 145 150  
 cat ttc aaa gtg ctc atc ttc cag gag gaa aat gag atc cct gcc agc 653  
 His Phe Lys Val Leu Ile Phe Gln Glu Glu Asn Glu Ile Pro Ala Ser  
 155 160 165  
 gtg ttt gtg aaa cag ccc gtt tcc ggt gcc gtg gaa ggg aag gag gag 701  
 Val Phe Val Lys Gln Pro Val Ser Gly Ala Val Glu Gly Lys Glu Glu  
 170 175 180 185  
 ctt ccg gat gaa aac aaa tcc ctg gag gaa acc ctg cac acc gtg gac 749  
 Leu Pro Asp Glu Asn Lys Ser Leu Glu Glu Thr Leu His Thr Val Asp  
 190 195 200

ctg tcc tca gat gat gat ttg ccc cac gat gag gag gcc ctg gaa gac 797  
 Leu Ser Ser Asp Asp Asp Leu Pro His Asp Glu Glu Ala Leu Glu Asp  
 205 210 215  
 agt gcc gag gaa aag gtg gaa gaa agt agg gca gag aaa ata aaa aga 845  
 Ser Ala Glu Glu Lys Val Glu Glu Ser Arg Ala Glu Lys Ile Lys Arg  
 220 225 230  
 tcc agc ctg aag aaa gtg gat agc ctc aag aaa gca ttt tct cgc cag 893  
 Ser Ser Leu Lys Lys Val Asp Ser Leu Lys Lys Ala Phe Ser Arg Gln  
 235 240 245  
 aac atc gag aaa aag atg aac aag ctg ggg aca aag atc gta tct gta 941  
 Asn Ile Glu Lys Lys Met Asn Lys Leu Gly Thr Lys Ile Val Ser Val  
 250 255 260 265  
 gag agg aga gag aag att aag aaa tct ctc acg tca aat cac cag aaa 989  
 Glu Arg Arg Glu Lys Ile Lys Lys Ser Leu Thr Ser Asn His Gln Lys  
 270 275 280  
 ata tcc tca gga aaa agc tcc ccc ttc aag gtt tct ccc ctc act ttc 1037  
 Ile Ser Ser Gly Lys Ser Ser Pro Phe Lys Val Ser Pro Leu Thr Phe  
 285 290 295  
 ggg cgg aag aaa gtc cga gag gga gaa agc cat gca gaa aat gag acc 1085  
 Gly Arg Lys Lys Val Arg Glu Gly Glu Ser His Ala Glu Asn Glu Thr  
 300 305 310  
 aag tca gaa gac ctg cct agc agt gag cag atg cca aat gac cag gaa 1133  
 Lys Ser Glu Asp Leu Pro Ser Ser Glu Gln Met Pro Asn Asp Gln Glu  
 315 320 325  
 gag gag tcc ttt gca gag ggt cat tcc gaa gcg tcc ctc gcc agc gct 1181  
 Glu Glu Ser Phe Ala Glu Gly His Ser Glu Ala Ser Leu Ala Ser Ala  
 330 335 340 345

ctg gtg gaa ggg gaa att gca gag gag gct gct gag aag gcg acc tcc 1229  
 Leu Val Glu Gly Glu Ile Ala Glu Glu Ala Ala Glu Lys Ala Thr Ser  
 350 355 360  
 agg ggg agt aac tcg ggg atg gac agc aac atc gac ttg act att gtg 1277  
 Arg Gly Ser Asn Ser Gly Met Asp Ser Asn Ile Asp Leu Thr Ile Val  
 365 370 375  
 gaa gat gaa gag gag gag tca gtg gcc ctg gaa cag gca cag aag gta 1325  
 Glu Asp Glu Glu Glu Glu Ser Val Ala Leu Glu Gln Ala Gln Lys Val  
 380 385 390  
 cgc tat gag ggt agc tac gcg cta aca tcc gag gag gcg gag cgc tcc 1373  
 Arg Tyr Glu Gly Ser Tyr Ala Leu Thr Ser Glu Glu Ala Glu Arg Ser  
 395 400 405  
 gat ggg gac ccc gtg cag ccc gcc gtg ctc cag gtg cac cag acc tcc 1421  
 Asp Gly Asp Pro Val Gln Pro Ala Val Leu Gln Val His Gln Thr Ser  
 410 415 420 425  
 tgagcttaga gccaccgtgc catcctgtgc tgtgtcctcag cgggcagcca gggcigaaga 1481  
 acaaactctt gcacatctcc agcacgactc acccactcct gcgttcctgt ccaggcagta 1541  
 atcattgacc atatagtcac agtaagacac acgagaccag gccttaccat gaaagcgacc 1601  
 tgtcacggac tccactttta atttgctctt aggttctatc tctgtagaat gtctccaaga 1661  
 ttgaagaaga aactgagcag ttgaaaaatg ctaatctctt tgacttagtc agaaaaaac 1721  
 agaggataat taagatacta gtcataaaaa gtgattcatt cttttttgtc attccatc 1779

&lt;210&gt; 70

&lt;211&gt; 425

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 70

Met Gly Glu Asp Ala Ala Gln Ala Glu Lys Phe Gln His Pro Gly Ser  
 1 5 10 15  
 Asp Met Arg Gln Glu Lys Pro Ser Ser Pro Ser Pro Met Pro Ser Ser  
 20 25 30  
 Thr Pro Ser Pro Ser Leu Asn Leu Gly Asn Thr Glu Glu Ala Ile Arg  
 35 40 45  
 Asp Asn Ser Gln Val Asn Ala Val Thr Val Leu Thr Leu Leu Asp Lys  
 50 55 60  
 Leu Val Asn Met Leu Asp Ala Val Gln Glu Asn Gln His Lys Met Glu  
 65 70 75 80  
 Gln Arg Gln Ile Ser Leu Glu Gly Ser Val Lys Gly Ile Gln Asn Asp  
 85 90 95  
 Leu Thr Lys Leu Ser Lys Tyr Gln Ala Ser Thr Ser Asn Thr Val Ser  
 100 105 110  
 Lys Leu Leu Glu Lys Ser Arg Lys Val Ser Ala His Thr Arg Ala Val  
 115 120 125  
 Lys Glu Arg Met Asp Arg Gln Cys Ala Gln Val Lys Arg Leu Glu Asn  
 130 135 140  
 Asn His Ala Gln Leu Leu Arg Arg Asn His Phe Lys Val Leu Ile Phe  
 145 150 155 160  
 Gln Glu Glu Asn Glu Ile Pro Ala Ser Val Phe Val Lys Gln Pro Val  
 165 170 175  
 Ser Gly Ala Val Glu Gly Lys Glu Glu Leu Pro Asp Glu Asn Lys Ser  
 180 185 190  
 Leu Glu Glu Thr Leu His Thr Val Asp Leu Ser Ser Asp Asp Asp Leu  
 195 200 205

Pro His Asp Glu Glu Ala Leu Glu Asp Ser Ala Glu Glu Lys Val Glu  
210 215 220  
Glu Ser Arg Ala Glu Lys Ile Lys Arg Ser Ser Leu Lys Lys Val Asp  
225 230 235 240  
Ser Leu Lys Lys Ala Phe Ser Arg Gln Asn Ile Glu Lys Lys Met Asn  
245 250 255  
Lys Leu Gly Thr Lys Ile Val Ser Val Glu Arg Arg Glu Lys Ile Lys  
260 265 270  
Lys Ser Leu Thr Ser Asn His Gln Lys Ile Ser Ser Gly Lys Ser Ser  
275 280 285  
Pro Phe Lys Val Ser Pro Leu Thr Phe Gly Arg Lys Lys Val Arg Glu  
290 295 300  
Gly Glu Ser His Ala Glu Asn Glu Thr Lys Ser Glu Asp Leu Pro Ser  
305 310 315 320  
Ser Glu Gln Met Pro Asn Asp Gln Glu Glu Glu Ser Phe Ala Glu Gly  
325 330 335  
His Ser Glu Ala Ser Leu Ala Ser Ala Leu Val Glu Gly Glu Ile Ala  
340 345 350  
Glu Glu Ala Ala Glu Lys Ala Thr Ser Arg Gly Ser Asn Ser Gly Met  
355 360 365  
Asp Ser Asn Ile Asp Leu Thr Ile Val Glu Asp Glu Glu Glu Glu Ser  
370 375 380  
Val Ala Leu Glu Gln Ala Gln Lys Val Arg Tyr Glu Gly Ser Tyr Ala  
385 390 395 400  
Leu Thr Ser Glu Glu Ala Glu Arg Ser Asp Gly Asp Pro Val Gln Pro  
405 410 415  
Ala Val Leu Gln Val His Gln Thr Ser

420

425

&lt;210&gt; 71

&lt;211&gt; 2638

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (288).. (1844)

&lt;400&gt; 71

gaggaaaggg gaaatgcggc cgcctcccca ctacgtgcc a ctctgtgcc a ctccgtgcc a 60  
 ggccctgagg gcacccgggt gctgcttcc tccgtcttt cccaaggact atcagagatg 120  
 ccagcgtgac cctgacacg tgtgtgcagc agcctgcagc tgccccaagc catggctgaa 180  
 cactgactcc cagctgtggg cttcaccatt acagactccc cagggcttca aagactttc 240  
 agcttcgagc atggcttttg gctgtcaggg cagctgtaca atagtgg atg ttt gag 296

Met Phe Glu

1

acg gag gca gat gag aag agg gag atg gcc ttg gag gaa ggg aag ggg 344  
 Thr Glu Ala Asp Glu Lys Arg Glu Met Ala Leu Glu Glu Gly Lys Gly

5

10

15

cct ggt gcc gag gat tcc cca ccc agc aag gag ccc tct cct ggc cag 392  
 Pro Gly Ala Glu Asp Ser Pro Pro Ser Lys Glu Pro Ser Pro Gly Gln

20

25

30

35

gag ctt cct cca gga caa gac ctt cca ccc aac aag gac tcc cct tct 440  
 Glu Leu Pro Pro Gly Gln Asp Leu Pro Pro Asn Lys Asp Ser Pro Ser

40

45

50

ggg cag gaa ccc gct ccc agc caa gaa cca ctg tcc agc aaa gac tca 488

Gly Gln Glu Pro Ala Pro Ser Gln Glu Pro Leu Ser Ser Lys Asp Ser  
 55 60 65  
 gct acc tct gaa gga tcc cct cca ggc cca gat gct ccg ccc agc aag 536  
 Ala Thr Ser Glu Gly Ser Pro Pro Gly Pro Asp Ala Pro Pro Ser Lys  
 70 75 80  
 gat gtg cca cca tgc cag gaa ccc cct cca gcc caa gac ctc tca ccc 584  
 Asp Val Pro Pro Cys Gln Glu Pro Pro Pro Ala Gln Asp Leu Ser Pro  
 85 90 95  
 tgc cag gac cta cct gct ggt caa gaa ccc ctg cct cac cag gac cct 632  
 Cys Gln Asp Leu Pro Ala Gly Gln Glu Pro Leu Pro His Gln Asp Pro  
 100 105 110 115  
 cta ctc acc aaa gac ctc cct gcc atc cag gaa tcc ccc acc cgg gac 680  
 Leu Leu Thr Lys Asp Leu Pro Ala Ile Gln Glu Ser Pro Thr Arg Asp  
 120 125 130  
 ctt cca ccc tgt caa gat ctg cct cct agc cag gtc tcc ctg cca gcc 728  
 Leu Pro Pro Cys Gln Asp Leu Pro Pro Ser Gln Val Ser Leu Pro Ala  
 135 140 145  
 aag gcc ctt act gag gac acc atg agc tcc ggg gac cta cta gca gct 776  
 Lys Ala Leu Thr Glu Asp Thr Met Ser Ser Gly Asp Leu Leu Ala Ala  
 150 155 160  
 act ggg gac cca cct gcg gcc ccc agg cca gcc ttc gtg atc cct gag 824  
 Thr Gly Asp Pro Pro Ala Ala Pro Arg Pro Ala Phe Val Ile Pro Glu  
 165 170 175  
 gtc cgg ctg gat agc acc tac agc cag aag gca ggg gca gag cag ggc 872  
 Val Arg Leu Asp Ser Thr Tyr Ser Gln Lys Ala Gly Ala Glu Gln Gly  
 180 185 190 195

tgc tgc gga gat gag gag gat gca gaa gag gcc gag gag gtg gag gag	920
Cys Ser Gly Asp Glu Glu Asp Ala Glu Glu Ala Glu Glu Val Glu Glu	
200 205 210	
ggg gag gaa ggg gag gag gac gag gat gag gac acc agc gat gac aac	968
Gly Glu Glu Gly Glu Glu Asp Glu Asp Glu Asp Thr Ser Asp Asp Asn	
215 220 225	
tac gga gag cgc agt gag gcc aag cgc agc agc atg atc gag acg ggc	1016
Tyr Gly Glu Arg Ser Glu Ala Lys Arg Ser Ser Met Ile Glu Thr Gly	
230 235 240	
cag ggg gct gag ggt ggc ctc tca ctg cgt gtg cag aac tgc ctg cgg	1064
Gln Gly Ala Glu Gly Gly Leu Ser Leu Arg Val Gln Asn Ser Leu Arg	
245 250 255	
cgc cgg acg cac agc gag ggc agc ctg ctg cag gag ccc cga ggg ccc	1112
Arg Arg Thr His Ser Glu Gly Ser Leu Leu Gln Glu Pro Arg Gly Pro	
260 265 270 275	
tgc ttt gcc tcc gac acc acc ttg cac tgc tca gac ggt gag ggc gcc	1160
Cys Phe Ala Ser Asp Thr Thr Leu His Cys Ser Asp Gly Glu Gly Ala	
280 285 290	
gcc tcc acc tgg ggc atg cct tgc ccc agc acc ctc aag aaa gag ctg	1208
Ala Ser Thr Trp Gly Met Pro Ser Pro Ser Thr Leu Lys Lys Glu Leu	
295 300 305	
ggc cgc aat ggt ggc tcc atg cac cac ctt tcc ctc ttc ttc aca gga	1256
Gly Arg Asn Gly Gly Ser Met His His Leu Ser Leu Phe Phe Thr Gly	
310 315 320	
cac agg aag atg agc ggg gct gac acc gtt ggg gat gat gac gaa gcc	1304
His Arg Lys Met Ser Gly Ala Asp Thr Val Gly Asp Asp Asp Glu Ala	
325 330 335	



tcc cgg aag aga aag agc aaa aac cta gcc aag gac atg aag aac aag	1352
Ser Arg Lys Arg Lys Ser Lys Asn Leu Ala Lys Asp Met Lys Asn Lys	
340                      345                      350                      355	
ctg ggg atc ttc aga cgg cgg aat gag tcc cct gga gcc cct ccc gcg	1400
Leu Gly Ile Phe Arg Arg Arg Asn Glu Ser Pro Gly Ala Pro Pro Ala	
360                      365                      370	
ggc aag gca gac aaa atg atg aag tca ttc aag ccc acc tca gag gaa	1448
Gly Lys Ala Asp Lys Met Met Lys Ser Phe Lys Pro Thr Ser Glu Glu	
375                      380                      385	
gcc ctc aag tgg ggc gag tcc ttg gag aag ctg ctg gtt cac aaa tac	1496
Ala Leu Lys Trp Gly Glu Ser Leu Glu Lys Leu Leu Val His Lys Tyr	
390                      395                      400	
ggg tta gca gtg ttc caa gcc ttc ctt cgc act gag ttc agt gag gag	1544
Gly Leu Ala Val Phe Gln Ala Phe Leu Arg Thr Glu Phe Ser Glu Glu	
405                      410                      415	
aat ctg gag ttc tgg ttg gct tgt gag gac ttc aag aag gtc aag tca	1592
Asn Leu Glu Phe Trp Leu Ala Cys Glu Asp Phe Lys Lys Val Lys Ser	
420                      425                      430                      435	
cag tcc aag atg gca tcc aag gcc aag aag atc ttt gct gaa tac atc	1640
Gln Ser Lys Met Ala Ser Lys Ala Lys Lys Ile Phe Ala Glu Tyr Ile	
440                      445                      450	
gcg atc cag gca tgc aag gag gtc aac ctg gac tcc tac acg cgg gag	1688
Ala Ile Gln Ala Cys Lys Glu Val Asn Leu Asp Ser Tyr Thr Arg Glu	
455                      460                      465	
cac acc aag gac aac ctg cag agc gtc acg cgg ggc tgc ttc gac ctg	1736
His Thr Lys Asp Asn Leu Gln Ser Val Thr Arg Gly Cys Phe Asp Leu	

470	475	480	
gca cag aag cgc atc ttc ggg ctc atg gaa aag gac tcg tac cct cgc			1784
Ala Gln Lys Arg Ile Phe Gly Leu Met Glu Lys Asp Ser Tyr Pro Arg			
485	490	495	
ttt ctc cgt tct gac ctc tac ctg gac ctt att aac cag aag aag atg			1832
Phe Leu Arg Ser Asp Leu Tyr Leu Asp Leu Ile Asn Gln Lys Lys Met			
500	505	510	515
agt ccc ccg ctt taggggccac tggagtcgag ctcagcgttc acaccaggcg			1884
Ser Pro Pro Leu			
ggctgggtcc cctgccacc tgcctccctg cccctctga cggagggggc aagcaagccc			1944
ccagaggccg tgtctctgga cagacggata gacatacga agcgaggcct ggaccaagag			2004
aggcccaggc tactggagga gtagaaggat gggccccgtg gggccccac tgccccggta			2064
cgagggggcc caagaccctg gcaggtcagg ggccctggcc aagccagatc tggagctgct			2124
gctccctgct gcggagaccg cggaggcttc gcgttgacca agttccttaa agaactggct			2184
gatggggcag gaggtccagg cctgggctct cgggccctcc tagagggccca ttggagcttg			2244
cagctcagac cccacttig agttttatit atttaaata tagttggatg ctggcacgt			2304
cgtccctgtaa taggaaacct ttgcctcacc agttttcctg atttacaagt gcaatatttt			2364
agccaatgcc ttgggagaag ctgccatgca aaggtggaca ccattctcca gcttcagggg			2424
atatgctcgt cccgggcacc ggtggcaggc agctggcctt ctggactaag gcagcctggg			2484
gggacactgc agtciggcta cacacagaga tctggcacc cctgggtgga gtgtccctcg			2544
ggggcttttg gaaagcatgg caccctcaga ccacacagta gccaaagtct ggagcaaata			2604
aaaggcctgt gttatttctt gttcttgaaa aaaa			2638

&lt;210&gt; 72

&lt;211&gt; 519

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 72

Met Phe Glu Thr Glu Ala Asp Glu Lys Arg Glu Met Ala Leu Glu Glu  
 1 5 10 15  
 Gly Lys Gly Pro Gly Ala Glu Asp Ser Pro Pro Ser Lys Glu Pro Ser  
 20 25 30  
 Pro Gly Gln Glu Leu Pro Pro Gly Gln Asp Leu Pro Pro Asn Lys Asp  
 35 40 45  
 Ser Pro Ser Gly Gln Glu Pro Ala Pro Ser Gln Glu Pro Leu Ser Ser  
 50 55 60  
 Lys Asp Ser Ala Thr Ser Glu Gly Ser Pro Pro Gly Pro Asp Ala Pro  
 65 70 75 80  
 Pro Ser Lys Asp Val Pro Pro Cys Gln Glu Pro Pro Pro Ala Gln Asp  
 85 90 95  
 Leu Ser Pro Cys Gln Asp Leu Pro Ala Gly Gln Glu Pro Leu Pro His  
 100 105 110  
 Gln Asp Pro Leu Leu Thr Lys Asp Leu Pro Ala Ile Gln Glu Ser Pro  
 115 120 125  
 Thr Arg Asp Leu Pro Pro Cys Gln Asp Leu Pro Pro Ser Gln Val Ser  
 130 135 140  
 Leu Pro Ala Lys Ala Leu Thr Glu Asp Thr Met Ser Ser Gly Asp Leu  
 145 150 155 160  
 Leu Ala Ala Thr Gly Asp Pro Pro Ala Ala Pro Arg Pro Ala Phe Val  
 165 170 175  
 Ile Pro Glu Val Arg Leu Asp Ser Thr Tyr Ser Gln Lys Ala Gly Ala  
 180 185 190  
 Glu Gln Gly Cys Ser Gly Asp Glu Glu Asp Ala Glu Glu Ala Glu Glu  
 195 200 205

Val Glu Glu Gly Glu Glu Gly Glu Glu Asp Glu Asp Glu Asp Thr Ser  
 210 215 220  
 Asp Asp Asn Tyr Gly Glu Arg Ser Glu Ala Lys Arg Ser Ser Met Ile  
 225 230 235 240  
 Glu Thr Gly Gln Gly Ala Glu Gly Gly Leu Ser Leu Arg Val Gln Asn  
 245 250 255  
 Ser Leu Arg Arg Arg Thr His Ser Glu Gly Ser Leu Leu Gln Glu Pro  
 260 265 270  
 Arg Gly Pro Cys Phe Ala Ser Asp Thr Thr Leu His Cys Ser Asp Gly  
 275 280 285  
 Glu Gly Ala Ala Ser Thr Trp Gly Met Pro Ser Pro Ser Thr Leu Lys  
 290 295 300  
 Lys Glu Leu Gly Arg Asn Gly Gly Ser Met His His Leu Ser Leu Phe  
 305 310 315 320  
 Phe Thr Gly His Arg Lys Met Ser Gly Ala Asp Thr Val Gly Asp Asp  
 325 330 335  
 Asp Glu Ala Ser Arg Lys Arg Lys Ser Lys Asn Leu Ala Lys Asp Met  
 340 345 350  
 Lys Asn Lys Leu Gly Ile Phe Arg Arg Arg Asn Glu Ser Pro Gly Ala  
 355 360 365  
 Pro Pro Ala Gly Lys Ala Asp Lys Met Met Lys Ser Phe Lys Pro Thr  
 370 375 380  
 Ser Glu Glu Ala Leu Lys Trp Gly Glu Ser Leu Glu Lys Leu Leu Val  
 385 390 395 400  
 His Lys Tyr Gly Leu Ala Val Phe Gln Ala Phe Leu Arg Thr Glu Phe  
 405 410 415

Ser Glu Glu Asn Leu Glu Phe Trp Leu Ala Cys Glu Asp Phe Lys Lys

420

425

430

Val Lys Ser Gln Ser Lys Met Ala Ser Lys Ala Lys Lys Ile Phe Ala

435

440

445

Glu Tyr Ile Ala Ile Gln Ala Cys Lys Glu Val Asn Leu Asp Ser Tyr

450

455

460

Thr Arg Glu His Thr Lys Asp Asn Leu Gln Ser Val Thr Arg Gly Cys

465

470

475

480

Phe Asp Leu Ala Gln Lys Arg Ile Phe Gly Leu Met Glu Lys Asp Ser

485

490

495

Tyr Pro Arg Phe Leu Arg Ser Asp Leu Tyr Leu Asp Leu Ile Asn Gln

500

505

510

Lys Lys Met Ser Pro Pro Leu

515

<210> 73

<211> 1901

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (250).. (1206)

<400> 73

aaaaacagc agggtagct tgcctctccc ctccctcttc agcttcccag acactgattc 60  
 tggaatgaaa attcacctgc ctctgagttg gctccaatg ggggtgggag tgttacttcg 120  
 gtcccagggt tggaagatta tctcaccggg cccagctat ataagctgac cgggtgtggag 180  
 gggcccagca gggccaactc cagggtattc ttccacgaca gaaaaacata caagactcct 240

tcagccaac atg atg gta ctg aaa gta gag gaa ctg gtc act gga aag aag 291

Met Met Val Leu Lys Val Glu Glu Leu Val Thr Gly Lys Lys

1

5

10

aat ggc aat ggg gag gca ggg gaa ttc ctt cct gag gat ttc aga gat 339

Asn Gly Asn Gly Glu Ala Gly Glu Phe Leu Pro Glu Asp Phe Arg Asp

15

20

25

30

gga gag tat gaa gct gct gtt act tta gag aag cag gag gat ctg aag 387

Gly Glu Tyr Glu Ala Ala Val Thr Leu Glu Lys Gln Glu Asp Leu Lys

35

40

45

aca ctt cta gcc cac cct gtg acc ctg ggg gag caa cag tgg aaa agc 435

Thr Leu Leu Ala His Pro Val Thr Leu Gly Glu Gln Gln Trp Lys Ser

50

55

60

gag aaa caa cga gag gca gag ctc cca aag aaa aaa cta gaa caa aga 483

Glu Lys Gln Arg Glu Ala Glu Leu Pro Lys Lys Lys Leu Glu Gln Arg

65

70

75

tcc aag ctt gaa aat tta gaa gac ctt gaa ata atc att caa ctg aag 531

Ser Lys Leu Glu Asn Leu Glu Asp Leu Glu Ile Ile Ile Gln Leu Lys

80

85

90

aaa agg aaa aaa tac agg aaa act aaa gtt cca gtt gta aag gaa cca 579

Lys Arg Lys Lys Tyr Arg Lys Thr Lys Val Pro Val Val Lys Glu Pro

95

100

105

110

gaa cct gaa atc att acg gaa cct gtg gat gtg cct acg ttt ctg aag 627

Glu Pro Glu Ile Ile Thr Glu Pro Val Asp Val Pro Thr Phe Leu Lys

115

120

125

gct gct ctg gag aat aaa ctg cca gta gta gaa aaa ttc ttg tca gac 675

Ala Ala Leu Glu Asn Lys Leu Pro Val Val Glu Lys Phe Leu Ser Asp

130

135

140

aag aac aat cca gat gtt tgt gat gag tat aaa cgg aca gct ctt cat 723  
 Lys Asn Asn Pro Asp Val Cys Asp Glu Tyr Lys Arg Thr Ala Leu His  
 145 150 155  
 aga gca tgc ttg gaa gga cat ttg gca att gtg gag aag tta atg gaa 771  
 Arg Ala Cys Leu Glu Gly His Leu Ala Ile Val Glu Lys Leu Met Glu  
 160 165 170  
 gct gga gcc cag atc gaa ttc cgt gat atg ctt gaa tcc aca gcc atc 819  
 Ala Gly Ala Gln Ile Glu Phe Arg Asp Met Leu Glu Ser Thr Ala Ile  
 175 180 185 190  
 cac tgg gca agc cgt gga gga aac ctg gat gtt tta aaa ttg ttg ctg 867  
 His Trp Ala Ser Arg Gly Gly Asn Leu Asp Val Leu Lys Leu Leu Leu  
 195 200 205  
 aat aaa gga gca aaa att agc gcc cga gat aag ttg ctc agc aca gcg 915  
 Asn Lys Gly Ala Lys Ile Ser Ala Arg Asp Lys Leu Leu Ser Thr Ala  
 210 215 220  
 ctg cat gtg gcg gtg agg act ggc cac tat gag tgc gcg gag cat ctt 963  
 Leu His Val Ala Val Arg Thr Gly His Tyr Glu Cys Ala Glu His Leu  
 225 230 235  
 atc gcc tgt gag gca gac ctc aac gcc aaa gac aga gaa gga gat acc 1011  
 Ile Ala Cys Glu Ala Asp Leu Asn Ala Lys Asp Arg Glu Gly Asp Thr  
 240 245 250  
 ccg ttg cat gat gcg gtg aga ctg aac cgc tat aag atg atc cga ctc 1059  
 Pro Leu His Asp Ala Val Arg Leu Asn Arg Tyr Lys Met Ile Arg Leu  
 255 260 265 270  
 ctg att atg tat ggc gcg gat ctc aac atc aag aac tgt gct ggg aag 1107  
 Leu Ile Met Tyr Gly Ala Asp Leu Asn Ile Lys Asn Cys Ala Gly Lys

275	280	285	
acg ccg atg gat ctg gtg cta cac tgg cag aat gga acc aaa gca ata			1155
Thr Pro Met Asp Leu Val Leu His Trp Gln Asn Gly Thr Lys Ala Ile			
290	295	300	
ttc gac agc ctc aga gag aac tcc tac aag acc tct cgc ata gct aca			1203
Phe Asp Ser Leu Arg Glu Asn Ser Tyr Lys Thr Ser Arg Ile Ala Thr			
305	310	315	
ttc tgaggcaaac gacagactct taatcagtaa atgttcactg gcattttgaa			1256
Phe			
ggcatggccc aggagaagag acactagcca taaaatctag ttctatitta tcaacgtggt			1316
glgaagatgt acctaatgaa gttttgagaa agcacagggt tataggigtgt taaatttcct			1376
ttagtgaaac tcttatttat ttttatgtat tctgtttat ttatttactg ccacgctact			1436
gatattcaga cttlcalgat catccatctg gtgagcagag cttcatttgt atataacact			1496
ttcagagcct tcccacccat aggtagtct taaaccaggt gaaagagcaa agttcaagtg			1556
cctacttatg tgtcattcgc tcatgtaaga gtttttaaga gagggctgat tatcacagcc			1616
ctcttttctc ctgaattttt aatgcagaag tttgaatgaa gcaagggaag gcatgtaggg			1676
acaggaaagg aaacaatgga aggaaagtga ttctgtgaaa aggacagtga agccagctat			1736
tttaccceca ggctggattt tttttttt tttttttt tttttttt ccgagtacac			1796
agagtaccca agtgaagaga acgcatgag tgtaagtga aatcagtga aggagcggca			1856
aactgggaca tgcagaattg aatttgctca aaaaaaaaaa aaaaa			1901

&lt;210&gt; 74

&lt;211&gt; 319

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 74

Met Met Val Leu Lys Val Glu Glu Leu Val Thr Gly Lys Lys Asn Gly



1	5	10	15
Asn Gly Glu Ala Gly Glu Phe Leu Pro Glu Asp Phe Arg Asp Gly Glu			
20	25	30	
Tyr Glu Ala Ala Val Thr Leu Glu Lys Gln Glu Asp Leu Lys Thr Leu			
35	40	45	
Leu Ala His Pro Val Thr Leu Gly Glu Gln Gln Trp Lys Ser Glu Lys			
50	55	60	
Gln Arg Glu Ala Glu Leu Pro Lys Lys Lys Leu Glu Gln Arg Ser Lys			
65	70	75	80
Leu Glu Asn Leu Glu Asp Leu Glu Ile Ile Ile Gln Leu Lys Lys Arg			
85	90	95	
Lys Lys Tyr Arg Lys Thr Lys Val Pro Val Val Lys Glu Pro Glu Pro			
100	105	110	
Glu Ile Ile Thr Glu Pro Val Asp Val Pro Thr Phe Leu Lys Ala Ala			
115	120	125	
Leu Glu Asn Lys Leu Pro Val Val Glu Lys Phe Leu Ser Asp Lys Asn			
130	135	140	
Asn Pro Asp Val Cys Asp Glu Tyr Lys Arg Thr Ala Leu His Arg Ala			
145	150	155	160
Cys Leu Glu Gly His Leu Ala Ile Val Glu Lys Leu Met Glu Ala Gly			
165	170	175	
Ala Gln Ile Glu Phe Arg Asp Met Leu Glu Ser Thr Ala Ile His Trp			
180	185	190	
Ala Ser Arg Gly Gly Asn Leu Asp Val Leu Lys Leu Leu Leu Asn Lys			
195	200	205	
Gly Ala Lys Ile Ser Ala Arg Asp Lys Leu Leu Ser Thr Ala Leu His			
210	215	220	

Val Ala Val Arg Thr Gly His Tyr Glu Cys Ala Glu His Leu Ile Ala

225                      230                      235                      240

Cys Glu Ala Asp Leu Asn Ala Lys Asp Arg Glu Gly Asp Thr Pro Leu

245                      250                      255

His Asp Ala Val Arg Leu Asn Arg Tyr Lys Met Ile Arg Leu Leu Ile

260                      265                      270

Met Tyr Gly Ala Asp Leu Asn Ile Lys Asn Cys Ala Gly Lys Thr Pro

275                      280                      285

Met Asp Leu Val Leu His Trp Gln Asn Gly Thr Lys Ala Ile Phe Asp

290                      295                      300

Ser Leu Arg Glu Asn Ser Tyr Lys Thr Ser Arg Ile Ala Thr Phe

305                      310                      315

<210> 75

<211> 5613

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (118).. (5475)

<400> 75

cccggagcag ggcgagagct cgcgtcgccg gaaaggaaga cggaagaaa gggcaggcgg 60

ctcggcgggc gtcttctcca ctccctgcc gcgtccccgt ggctgcaggg agccggc 117

atg ggg ctt ctc cag ttg cta gct ttc agt ttc tta gcc ctg tgc aga 165

Met Gly Leu Leu Gln Leu Leu Ala Phe Ser Phe Leu Ala Leu Cys Arg

1                      5                      10                      15

gcc cga gtg cgc gct cag gaa ccc gag ttc agc tac ggc tgc gca gaa 213

Ala Arg Val Arg Ala Gln Glu Pro Glu Phe Ser Tyr Gly Cys Ala Glu  
                   20                                  25                                  30  
 ggc agc tgc tat ccc gcc acg ggc gac ctt ctc atc ggc cga gca cag 261  
 Gly Ser Cys Tyr Pro Ala Thr Gly Asp Leu Leu Ile Gly Arg Ala Gln  
                   35                                  40                                  45  
 aag ctt tgc gtg acc tgc acg tgc ggg ctg cac aag ccc gaa ccc tac 309  
 Lys Leu Ser Val Thr Ser Thr Cys Gly Leu His Lys Pro Glu Pro Tyr  
                   50                                  55                                  60  
 tgt atc gtc agc cac ttg cag gag gac aaa aaa tgc ttc ata tgc aat 357  
 Cys Ile Val Ser His Leu Gln Glu Asp Lys Lys Cys Phe Ile Cys Asn  
                   65                                  70                                  75                                  80  
 tcc caa gat cct tat cat gag acc ctg aat cct gac agc cat ctc att 405  
 Ser Gln Asp Pro Tyr His Glu Thr Leu Asn Pro Asp Ser His Leu Ile  
                   85                                  90                                  95  
 gaa aat gtg gtc act aca ttt gct cca aac cgc ctt aag att tgg tgg 453  
 Glu Asn Val Val Thr Thr Phe Ala Pro Asn Arg Leu Lys Ile Trp Trp  
                   100                                  105                                  110  
 caa tct gaa aat ggt gtg gaa aat gta act atc caa ctg gat ttg gaa 501  
 Gln Ser Glu Asn Gly Val Glu Asn Val Thr Ile Gln Leu Asp Leu Glu  
                   115                                  120                                  125  
 gca gaa ttc cat ttt act cat ctc ata atg act ttc aag aca ttc cgt 549  
 Ala Glu Phe His Phe Thr His Leu Ile Met Thr Phe Lys Thr Phe Arg  
                   130                                  135                                  140  
 cca gct gct atg ctg ata gaa cga tgc tcc gac ttt ggg aaa acc tgg 597  
 Pro Ala Ala Met Leu Ile Glu Arg Ser Ser Asp Phe Gly Lys Thr Trp  
                   145                                  150                                  155                                  160

ggt gtg tat aga tac ttc gcc tat gac tgt gag gcc tcg ttt cca ggc 645  
 Gly Val Tyr Arg Tyr Phe Ala Tyr Asp Cys Glu Ala Ser Phe Pro Gly  
 165 170 175  
 att tca act ggc ccc atg aaa aaa gtc gat gac ata att tgt gat tct 693  
 Ile Ser Thr Gly Pro Met Lys Lys Val Asp Asp Ile Ile Cys Asp Ser  
 180 185 190  
 cga tat tct gac att gaa ccc tca act gaa gga gag gtg ata ttt cgt 741  
 Arg Tyr Ser Asp Ile Glu Pro Ser Thr Glu Gly Glu Val Ile Phe Arg  
 195 200 205  
 gct tta gat cct gct ttc aaa ata gaa gat cct tat agc cca agg ata 789  
 Ala Leu Asp Pro Ala Phe Lys Ile Glu Asp Pro Tyr Ser Pro Arg Ile  
 210 215 220  
 cag aat tta tta aaa att acc aac ttg aga atc aag ttt gtg aaa ctg 837  
 Gln Asn Leu Leu Lys Ile Thr Asn Leu Arg Ile Lys Phe Val Lys Leu  
 225 230 235 240  
 cat act ttg gga gat aac ctt ctg gat tcc agg atg gaa atc aga gaa 885  
 His Thr Leu Gly Asp Asn Leu Leu Asp Ser Arg Met Glu Ile Arg Glu  
 245 250 255  
 aag tat tat tat gca gtt tat gat atg gtg gtt cga gga aat tgc ttc 933  
 Lys Tyr Tyr Tyr Ala Val Tyr Asp Met Val Val Arg Gly Asn Cys Phe  
 260 265 270  
 tgc tat ggt cat gcc agc gaa tgt gcc cct glg gat gga ttc aat gaa 981  
 Cys Tyr Gly His Ala Ser Glu Cys Ala Pro Val Asp Gly Phe Asn Glu  
 275 280 285  
 gaa gtg gaa gga atg gtt cac gga cac tgc atg tgc agg cat aac acc 1029  
 Glu Val Glu Gly Met Val His Gly His Cys Met Cys Arg His Asn Thr  
 290 295 300

aag ggc tta aac tgt gaa ctc tgc atg gat ttc tac cat gat tta cct 1077  
Lys Gly Leu Asn Cys Glu Leu Cys Met Asp Phe Tyr His Asp Leu Pro  
305 310 315 320  
tgg aga cct gct gaa ggc cga aac agc aac gcc tgt aaa aaa tgt aac 1125  
Trp Arg Pro Ala Glu Gly Arg Asn Ser Asn Ala Cys Lys Lys Cys Asn  
325 330 335  
tgc aat gaa cat tcc atc tct tgt cac ttt gac atg gct gtt tac ctg 1173  
Cys Asn Glu His Ser Ile Ser Cys His Phe Asp Met Ala Val Tyr Leu  
340 345 350  
gcc acg ggg aac gtc agc gga ggc gtg tgt gat gac tgt cag cac aac 1221  
Ala Thr Gly Asn Val Ser Gly Gly Val Cys Asp Asp Cys Gln His Asn  
355 360 365  
acc atg ggg cgc aac tgt gag cag tgc aag ccg ttt tac tac cag cac 1269  
Thr Met Gly Arg Asn Cys Glu Gln Cys Lys Pro Phe Tyr Tyr Gln His  
370 375 380  
cca gag agg gac atc cga gat cct aat ttc tgt gaa cga tgt acg tgt 1317  
Pro Glu Arg Asp Ile Arg Asp Pro Asn Phe Cys Glu Arg Cys Thr Cys  
385 390 395 400  
gac cca gct ggc tct caa aat gag gga att tgt gac agc tat act gat 1365  
Asp Pro Ala Gly Ser Gln Asn Glu Gly Ile Cys Asp Ser Tyr Thr Asp  
405 410 415  
ttt tct act ggt ctc att gct ggc cag tgt cgg tgt aaa tta aat gtg 1413  
Phe Ser Thr Gly Leu Ile Ala Gly Gln Cys Arg Cys Lys Leu Asn Val  
420 425 430  
gaa gga gaa cat tgt gat gtt tgc aaa gaa ggc ttc tat gat tta agc 1461  
Glu Gly Glu His Cys Asp Val Cys Lys Glu Gly Phe Tyr Asp Leu Ser

435	440	445	
agt gaa gat cca ttt ggt tgt aaa tct tgt gct tgc aat cct ctg gga	1509		
Ser Glu Asp Pro Phe Gly Cys Lys Ser Cys Ala Cys Asn Pro Leu Gly			
450	455	460	
aca att cct gga ggg aat cct tgt gat tcc gag aca ggt cac tgc tac	1557		
Thr Ile Pro Gly Gly Asn Pro Cys Asp Ser Glu Thr Gly His Cys Tyr			
465	470	475	480
tgc aag cgt ctg gtg aca gga cag cat tgt gac cag tgc ctg cca gag	1605		
Cys Lys Arg Leu Val Thr Gly Gln His Cys Asp Gln Cys Leu Pro Glu			
485	490	495	
cac tgg ggc tta agc aat gat ttg gat gga tgt cga cca tgt gac tgt	1653		
His Trp Gly Leu Ser Asn Asp Leu Asp Gly Cys Arg Pro Cys Asp Cys			
500	505	510	
gac ctt ggg gga gcc tta aac aac agt tgc ttt gcg gag tca ggc cag	1701		
Asp Leu Gly Gly Ala Leu Asn Asn Ser Cys Phe Ala Glu Ser Gly Gln			
515	520	525	
tgc tca tgc cgg cct cac atg att gga cgt cag tgc aac gaa gtg gaa	1749		
Cys Ser Cys Arg Pro His Met Ile Gly Arg Gln Cys Asn Glu Val Glu			
530	535	540	
cct ggt tac tac ttt gcc acc ctg gat cac tac ctc tat gaa gcg gag	1797		
Pro Gly Tyr Tyr Phe Ala Thr Leu Asp His Tyr Leu Tyr Glu Ala Glu			
545	550	555	560
gaa gcc aac ttg ggg cct ggg gtt agc ata gtg gag cgg caa tat atc	1845		
Glu Ala Asn Leu Gly Pro Gly Val Ser Ile Val Glu Arg Gln Tyr Ile			
565	570	575	
cag gac cgg att ccc tcc tgg act gga gcc ggc ttc gtc cga gtg cct	1893		
Gln Asp Arg Ile Pro Ser Trp Thr Gly Ala Gly Phe Val Arg Val Pro			

580	585	590	
gaa ggg gct tat ttg gag ttt ttc att gac aac ata cca tat tcc atg 1941			
Glu Gly Ala Tyr Leu Glu Phe Phe Ile Asp Asn Ile Pro Tyr Ser Met			
595	600	605	
gag tac gac atc cta att cgc tac gag cca cag cta ccc gac cac tgg 1989			
Glu Tyr Asp Ile Leu Ile Arg Tyr Glu Pro Gln Leu Pro Asp His Trp			
610	615	620	
gaa aaa gct gtc atc aca gtg cag cga cct gga agg att cca acc agc 2037			
Glu Lys Ala Val Ile Thr Val Gln Arg Pro Gly Arg Ile Pro Thr Ser			
625	630	635	640
agc cga tgt ggt aat acc atc ccc gat gat gac aac cag gtg gtg tca 2085			
Ser Arg Cys Gly Asn Thr Ile Pro Asp Asp Asp Asn Gln Val Val Ser			
645	650	655	
tta tca cca ggc tca aga tat gtc gtc ctt cct cgg ccg gtg tgc ttt 2133			
Leu Ser Pro Gly Ser Arg Tyr Val Val Leu Pro Arg Pro Val Cys Phe			
660	665	670	
gag aag gga aca aac tac acg gtg agg ttg gag ctg cct cag tac acc 2181			
Glu Lys Gly Thr Asn Tyr Thr Val Arg Leu Glu Leu Pro Gln Tyr Thr			
675	680	685	
tcc tct gat agc gac gtg gag agc ccc tac acg ctg atc gat tct ctt 2229			
Ser Ser Asp Ser Asp Val Glu Ser Pro Tyr Thr Leu Ile Asp Ser Leu			
690	695	700	
gtt ctc atg cca tac tgt aaa tca ctg gac atc ttc acc gtg gga ggt 2277			
Val Leu Met Pro Tyr Cys Lys Ser Leu Asp Ile Phe Thr Val Gly Gly			
705	710	715	720
tca gga gat ggg gtg gtc acc aac agt gcc tgg gaa acc ttt cag aga 2325			

Ser Gly Asp Gly Val Val Thr Asn Ser Ala Trp Glu Thr Phe Gln Arg

725

730

735

tac cga tgt cta gag aac agc aga agc gtt gtg aaa aca ccg atg aca 2373

Tyr Arg Cys Leu Glu Asn Ser Arg Ser Val Val Lys Thr Pro Met Thr

740

745

750

gat gtt tgc aga aac atc atc ttt agc att tct gcc ctg tta cac cag 2421

Asp Val Cys Arg Asn Ile Ile Phe Ser Ile Ser Ala Leu Leu His Gln

755

760

765

aca ggc ctg gct tgt gaa tgc gac cct cag ggt tgc tta agt tcc gtg 2469

Thr Gly Leu Ala Cys Glu Cys Asp Pro Gln Gly Ser Leu Ser Ser Val

770

775

780

tgt gat ccc aac gga ggc cag tgc cag tgc cgg ccc aac gtg gtt gga 2517

Cys Asp Pro Asn Gly Gly Gln Cys Gln Cys Arg Pro Asn Val Val Gly

785

790

795

800

aga acc tgc aac aga tgt gca cct gga act ttt ggc ttt ggc ccc agt 2565

Arg Thr Cys Asn Arg Cys Ala Pro Gly Thr Phe Gly Phe Gly Pro Ser

805

810

815

gga tgc aaa cct tgt gag tgc cat ctg caa gga tct gtc aat gcc ttc 2613

Gly Cys Lys Pro Cys Glu Cys His Leu Gln Gly Ser Val Asn Ala Phe

820

825

830

tgc aat ccc gtc act ggc cag tgc cac tgt ttc cag gga gtg tat gct 2661

Cys Asn Pro Val Thr Gly Gln Cys His Cys Phe Gln Gly Val Tyr Ala

835

840

845

cgg cag tgt gat cgg tgc tta cct ggg cac tgg ggc ttt cca agt tgc 2709

Arg Gln Cys Asp Arg Cys Leu Pro Gly His Trp Gly Phe Pro Ser Cys

850

855

860

cag ccc tgc cag tgc aat ggc cac gcc gat gac tgc gac cca gtg act 2757



Gln Pro Cys Gln Cys Asn Gly His Ala Asp Asp Cys Asp Pro Val Thr  
 865                      870                      875                      880  
 ggg gag tgc ttg aac tgc cag gac tac acc atg ggt cat aac tgt gaa 2805  
 Gly Glu Cys Leu Asn Cys Gln Asp Tyr Thr Met Gly His Asn Cys Glu  
                     885                      890                      895  
 agg tgc ttg gct ggt tac tat ggc gac ccc atc att ggg tca ggt gat 2853  
 Arg Cys Leu Ala Gly Tyr Tyr Gly Asp Pro Ile Ile Gly Ser Gly Asp  
                     900                      905                      910  
 cac tgc cgc cct tgc cct tgc cca gat ggt ccc gac agt gga cgc cag 2901  
 His Cys Arg Pro Cys Pro Cys Pro Asp Gly Pro Asp Ser Gly Arg Gln  
                     915                      920                      925  
 ttt gcc agg agc tgc tac caa gat cct gtt act tta cag ctt gcc tgt 2949  
 Phe Ala Arg Ser Cys Tyr Gln Asp Pro Val Thr Leu Gln Leu Ala Cys  
                     930                      935                      940  
 gtt tgt gat cct gga tac att ggt tcc aga tgt gac gac tgt gcc tca 2997  
 Val Cys Asp Pro Gly Tyr Ile Gly Ser Arg Cys Asp Asp Cys Ala Ser  
 945                      950                      955                      960  
 gga tac ttt ggc aat cca tca gaa gtt ggg ggg tgc tgt cag cct tgc 3045  
 Gly Tyr Phe Gly Asn Pro Ser Glu Val Gly Gly Ser Cys Gln Pro Cys  
                     965                      970                      975  
 cag tgt cac aac aac att gac acg aca gac cca gaa gcc tgt gac aag 3093  
 Gln Cys His Asn Asn Ile Asp Thr Thr Asp Pro Glu Ala Cys Asp Lys  
                     980                      985                      990  
 gag act ggg agg tgt ctc aag tgc ctg tac cac acg gaa ggg gaa cac 3141  
 Glu Thr Gly Arg Cys Leu Lys Cys Leu Tyr His Thr Glu Gly Glu His  
                     995                      1000                      1005

tgt cag ttc tgc cgg ttt gga tac tat ggt gat gcc ctc cgg cag gac 3189  
 Cys Gln Phe Cys Arg Phe Gly Tyr Tyr Gly Asp Ala Leu Arg Gln Asp  
 1010 1015 1020  
 tgt cga aag tgt gtc tgt aat tac ctg ggc acc gtg caa gag cac tgt 3237  
 Cys Arg Lys Cys Val Cys Asn Tyr Leu Gly Thr Val Gln Glu His Cys  
 1025 1030 1035 1040  
 aac ggc tct gac tgc cag tgc gac aaa gcc act ggt cag tgc ttg tgt 3285  
 Asn Gly Ser Asp Cys Gln Cys Asp Lys Ala Thr Gly Gln Cys Leu Cys  
 1045 1050 1055  
 ctt cct aat gtg atc ggg cag aac tgt gac cgc tgt gcg ccc aat acc 3333  
 Leu Pro Asn Val Ile Gly Gln Asn Cys Asp Arg Cys Ala Pro Asn Thr  
 1060 1065 1070  
 tgg cag ctg gcc agt ggc act ggc tgt gac cca tgc aac tgc aat gct 3381  
 Trp Gln Leu Ala Ser Gly Thr Gly Cys Asp Pro Cys Asn Cys Asn Ala  
 1075 1080 1085  
 gct cat tcc ttc ggg cca tct tgc aat gag ttc acg ggg cag tgc cag 3429  
 Ala His Ser Phe Gly Pro Ser Cys Asn Glu Phe Thr Gly Gln Cys Gln  
 1090 1095 1100  
 tgc atg cct ggg ttt gga ggc cgc acc tgc agc gag tgc cag gaa ctc 3477  
 Cys Met Pro Gly Phe Gly Gly Arg Thr Cys Ser Glu Cys Gln Glu Leu  
 1105 1110 1115 1120  
 ttc tgg gga gac ccc gac gtg gag tgc cga gcc tgt gac tgt gac ccc 3525  
 Phe Trp Gly Asp Pro Asp Val Glu Cys Arg Ala Cys Asp Cys Asp Pro  
 1125 1130 1135  
 agg ggc att gag acg cca cag tgt gac cag tcc acg ggc cag tgt gtc 3573  
 Arg Gly Ile Glu Thr Pro Gln Cys Asp Gln Ser Thr Gly Gln Cys Val  
 1140 1145 1150

tgc gtt gag ggt gtt gag ggt cca cgc tgt gac aag tgc acg cga ggg 3621  
 Cys Val Glu Gly Val Glu Gly Pro Arg Cys Asp Lys Cys Thr Arg Gly  
 1155 1160 1165  
 tac tcg ggg gtc ttc cct gac tgc aca ccc tgc cac cag tgc ttt gct 3669  
 Tyr Ser Gly Val Phe Pro Asp Cys Thr Pro Cys His Gln Cys Phe Ala  
 1170 1175 1180  
 ctc tgg gat gtg atc att gcc gag ctg acc aac agg aca cac aga ttc 3717  
 Leu Trp Asp Val Ile Ile Ala Glu Leu Thr Asn Arg Thr His Arg Phe  
 1185 1190 1195 1200  
 ctg gag aaa gcc aag gcc ttg aag atc agt ggt gtg atc ggg cct tac 3765  
 Leu Glu Lys Ala Lys Ala Leu Lys Ile Ser Gly Val Ile Gly Pro Tyr  
 1205 1210 1215  
 cgt gag act gtg gac tcg gtg gag agg aaa gtc agc gag ata aaa gac 3813  
 Arg Glu Thr Val Asp Ser Val Glu Arg Lys Val Ser Glu Ile Lys Asp  
 1220 1225 1230  
 atc ctg gcg cag agc ccc gca gca gag cca ctg aaa aac att ggg aat 3861  
 Ile Leu Ala Gln Ser Pro Ala Ala Glu Pro Leu Lys Asn Ile Gly Asn  
 1235 1240 1245  
 ctc ttt gag gaa gca gag aaa ctg att aaa gat gtt aca gaa atg atg 3909  
 Leu Phe Glu Glu Ala Glu Lys Leu Ile Lys Asp Val Thr Glu Met Met  
 1250 1255 1260  
 gct caa gta gaa gtg aaa tta tct gac aca act tcc caa agc aac agc 3957  
 Ala Gln Val Glu Val Lys Leu Ser Asp Thr Thr Ser Gln Ser Asn Ser  
 1265 1270 1275 1280  
 aca gcc aaa gaa ctg gat tct cta cag aca gaa gcc gaa agc cta gac 4005  
 Thr Ala Lys Glu Leu Asp Ser Leu Gln Thr Glu Ala Glu Ser Leu Asp

1285	1290	1295	
aac act gtg aaa gaa ctt gct gaa caa ctg gaa ttt atc aaa aac tca			4053
Asn Thr Val Lys Glu Leu Ala Glu Gln Leu Glu Phe Ile Lys Asn Ser			
1300	1305	1310	
gat att cgg ggt gcc ttg gat agc att acc aag tat ttc cag atg tct			4101
Asp Ile Arg Gly Ala Leu Asp Ser Ile Thr Lys Tyr Phe Gln Met Ser			
1315	1320	1325	
ctt gag gca gag gag agg gtg aat gcc tcc acc aca gaa ccc aac agc			4149
Leu Glu Ala Glu Glu Arg Val Asn Ala Ser Thr Thr Glu Pro Asn Ser			
1330	1335	1340	
act gtg gag cag tca gcc ctc atg aga gac aga gta gaa gac gtg atg			4197
Thr Val Glu Gln Ser Ala Leu Met Arg Asp Arg Val Glu Asp Val Met			
1345	1350	1355	1360
atg gag cga gaa tcc cag ttc aag gaa aaa caa gag gag cag gct cgc			4245
Met Glu Arg Glu Ser Gln Phe Lys Glu Lys Gln Glu Glu Gln Ala Arg			
1365	1370	1375	
ctc ctt gat gaa ctg gca ggc aag cta caa agc cta gac ctt tca gcc			4293
Leu Leu Asp Glu Leu Ala Gly Lys Leu Gln Ser Leu Asp Leu Ser Ala			
1380	1385	1390	
gct gcc gaa atg acc tgt gga aca ccc cca ggg gcc tcc tgt tcc gag			4341
Ala Ala Glu Met Thr Cys Gly Thr Pro Pro Gly Ala Ser Cys Ser Glu			
1395	1400	1405	
act gaa tgt ggc ggg cca aac tgc aga act gac gaa gga gag agg aag			4389
Thr Glu Cys Gly Gly Pro Asn Cys Arg Thr Asp Glu Gly Glu Arg Lys			
1410	1415	1420	
tgt ggg ggg cct ggc tgt ggt ggt ctg gtt act gtt gca cac aac gcc			4437
Cys Gly Gly Pro Gly Cys Gly Gly Leu Val Thr Val Ala His Asn Ala			

1425	1430	1435	1440	
tg	g	caa	gcc	atg gac ttg gac caa gat gtc ctg agt gcc ctg gct 4485
Trp	Gln	Lys	Ala	Met Asp Leu Asp Gln Asp Val Leu Ser Ala Leu Ala
	1445	1450	1455	
	gaa	glg	gaa	cag ctc tcc aag atg gtc tct gaa gca aaa ctg agg gca 4533
	Glu	Val	Glu	Gln Leu Ser Lys Met Val Ser Glu Ala Lys Leu Arg Ala
	1460	1465	1470	
	gat	gag	gca	aaa caa agt gct gaa gac att ctg ttg aag aca aat gct 4581
	Asp	Glu	Ala	Lys Gln Ser Ala Glu Asp Ile Leu Leu Lys Thr Asn Ala
	1475	1480	1485	
	acc	aaa	gaa	aaa atg gac aag agc aat gag gag ctg aga aat cta atc 4629
	Thr	Lys	Glu	Lys Met Asp Lys Ser Asn Glu Glu Leu Arg Asn Leu Ile
	1490	1495	1500	
	aag	caa	atc	aga aac ttt ttg acc cag gat agt gct gat ttg gac agc 4677
	Lys	Gln	Ile	Arg Asn Phe Leu Thr Gln Asp Ser Ala Asp Leu Asp Ser
1505	1510	1515	1520	
	att	gaa	gca	gtt gct aat gaa gta ttg aaa atg gag atg cct agc acc 4725
	Ile	Glu	Ala	Val Ala Asn Glu Val Leu Lys Met Glu Met Pro Ser Thr
	1525	1530	1535	
	cca	cag	cag	tta cag aac ttg aca gaa gat ata cgt gaa cga gtt gaa 4773
	Pro	Gln	Gln	Leu Gln Asn Leu Thr Glu Asp Ile Arg Glu Arg Val Glu
	1540	1545	1550	
	agc	ctt	tct	caa gta gag gtt att ctt cag cat agt gct gct gac att 4821
	Ser	Leu	Ser	Gln Val Glu Val Ile Leu Gln His Ser Ala Ala Asp Ile
	1555	1560	1565	
	gcc	aga	gct	gag atg ttg tta gaa gaa gct aaa aga gca agc aaa agt 4869

Ala Arg Ala Glu Met Leu Leu Glu Glu Ala Lys Arg Ala Ser Lys Ser

1570

1575

1580

gca aca gat gtt aaa gtc act gca gat atg gta aag gaa gct ctg gaa 4917

Ala Thr Asp Val Lys Val Thr Ala Asp Met Val Lys Glu Ala Leu Glu

1585

1590

1595

1600

gaa gca gaa aag gcc cag gtc gca gca gag aag gca att aaa caa gca 4965

Glu Ala Glu Lys Ala Gln Val Ala Ala Glu Lys Ala Ile Lys Gln Ala

1605

1610

1615

gat gaa gac att caa gga acc cag aac ctg tta act tcg att gag tct 5013

Asp Glu Asp Ile Gln Gly Thr Gln Asn Leu Leu Thr Ser Ile Glu Ser

1620

1625

1630

gaa aca gca gct tct gag gaa acc ttg ttc aac gcg tcc cag cgc atc 5061

Glu Thr Ala Ala Ser Glu Glu Thr Leu Phe Asn Ala Ser Gln Arg Ile

1635

1640

1645

agc gag tta gag agg aat gtg gaa gaa ctt aag cgg aaa gct gcc caa 5109

Ser Glu Leu Glu Arg Asn Val Glu Glu Leu Lys Arg Lys Ala Ala Gln

1650

1655

1660

aac tcc ggg gag gca gaa tat att gaa aaa gta gta tat act gtg aag 5157

Asn Ser Gly Glu Ala Glu Tyr Ile Glu Lys Val Val Tyr Thr Val Lys

1665

1670

1675

1680

caa agt gca gaa gat gtt aag aag act tta gat ggt gaa ctt gat gaa 5205

Gln Ser Ala Glu Asp Val Lys Lys Thr Leu Asp Gly Glu Leu Asp Glu

1685

1690

1695

aag tat aaa aaa gta gaa aat tta att gcc aaa aaa act gaa gag tca 5253

Lys Tyr Lys Lys Val Glu Asn Leu Ile Ala Lys Lys Thr Glu Glu Ser

1700

1705

1710

gct gat gcc aga agg aaa gcc gaa atg cta caa aat gaa gca aaa act 5301

Ala Asp Ala Arg Arg Lys Ala Glu Met Leu Gln Asn Glu Ala Lys Thr

1715

1720

1725

ctt tta gct caa gca aat agc aag ctg caa ctg ctc aaa gat tta gaa 5349

Leu Leu Ala Gln Ala Asn Ser Lys Leu Gln Leu Leu Lys Asp Leu Glu

1730

1735

1740

aga aaa tat gaa gac aat caa aga tac tta gaa gat aaa gct caa gaa 5397

Arg Lys Tyr Glu Asp Asn Gln Arg Tyr Leu Glu Asp Lys Ala Gln Glu

1745

1750

1755

1760

tta gca aga ctg gaa gga gaa gtc cgt tca ctc cta aag gat ata agc 5445

Leu Ala Arg Leu Glu Gly Glu Val Arg Ser Leu Leu Lys Asp Ile Ser

1765

1770

1775

cag aaa gtt gct gtg tat agc aca tgc ttg taacagagga gaataaaaaa 5495

Gln Lys Val Ala Val Tyr Ser Thr Cys Leu

1780

1785

tggctgaggt gaacaaggta aaacaactac attttaaaaa ctgacttaat gctcttcaaa 5555

ataaaacatc acctatttaa tgtttttaat cacattttgt atgagttaaa taaagccc 5613

<210> 76

<211> 1786

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 76

Met Gly Leu Leu Gln Leu Leu Ala Phe Ser Phe Leu Ala Leu Cys Arg

1

5

10

15

Ala Arg Val Arg Ala Gln Glu Pro Glu Phe Ser Tyr Gly Cys Ala Glu

20

25

30

Gly Ser Cys Tyr Pro Ala Thr Gly Asp Leu Leu Ile Gly Arg Ala Gln

35	40	45	
Lys	Leu	Ser	Val Thr Ser Thr Cys Gly Leu His Lys Pro Glu Pro Tyr
50	55	60	
Cys	Ile	Val Ser His Leu Gln Glu Asp Lys Lys Cys Phe Ile Cys Asn	
65	70	75	80
Ser	Gln Asp Pro Tyr His Glu Thr Leu Asn Pro Asp Ser His Leu Ile		
85	90	95	
Glu	Asn Val Val Thr Thr Phe Ala Pro Asn Arg Leu Lys Ile Trp Trp		
100	105	110	
Gln	Ser Glu Asn Gly Val Glu Asn Val Thr Ile Gln Leu Asp Leu Glu		
115	120	125	
Ala	Glu Phe His Phe Thr His Leu Ile Met Thr Phe Lys Thr Phe Arg		
130	135	140	
Pro	Ala Ala Met Leu Ile Glu Arg Ser Ser Asp Phe Gly Lys Thr Trp		
145	150	155	160
Gly	Val Tyr Arg Tyr Phe Ala Tyr Asp Cys Glu Ala Ser Phe Pro Gly		
165	170	175	
Ile	Ser Thr Gly Pro Met Lys Lys Val Asp Asp Ile Ile Cys Asp Ser		
180	185	190	
Arg	Tyr Ser Asp Ile Glu Pro Ser Thr Glu Gly Glu Val Ile Phe Arg		
195	200	205	
Ala	Leu Asp Pro Ala Phe Lys Ile Glu Asp Pro Tyr Ser Pro Arg Ile		
210	215	220	
Gln	Asn Leu Leu Lys Ile Thr Asn Leu Arg Ile Lys Phe Val Lys Leu		
225	230	235	240
His	Thr Leu Gly Asp Asn Leu Leu Asp Ser Arg Met Glu Ile Arg Glu		



245	250	255
Lys Tyr Tyr Tyr Ala Val Tyr Asp Met Val Val Arg Gly Asn Cys Phe		
260	265	270
Cys Tyr Gly His Ala Ser Glu Cys Ala Pro Val Asp Gly Phe Asn Glu		
275	280	285
Glu Val Glu Gly Met Val His Gly His Cys Met Cys Arg His Asn Thr		
290	295	300
Lys Gly Leu Asn Cys Glu Leu Cys Met Asp Phe Tyr His Asp Leu Pro		
305	310	315
320		
Trp Arg Pro Ala Glu Gly Arg Asn Ser Asn Ala Cys Lys Lys Cys Asn		
325	330	335
Cys Asn Glu His Ser Ile Ser Cys His Phe Asp Met Ala Val Tyr Leu		
340	345	350
Ala Thr Gly Asn Val Ser Gly Gly Val Cys Asp Asp Cys Gln His Asn		
355	360	365
Thr Met Gly Arg Asn Cys Glu Gln Cys Lys Pro Phe Tyr Tyr Gln His		
370	375	380
Pro Glu Arg Asp Ile Arg Asp Pro Asn Phe Cys Glu Arg Cys Thr Cys		
385	390	395
400		
Asp Pro Ala Gly Ser Gln Asn Glu Gly Ile Cys Asp Ser Tyr Thr Asp		
405	410	415
Phe Ser Thr Gly Leu Ile Ala Gly Gln Cys Arg Cys Lys Leu Asn Val		
420	425	430
Glu Gly Glu His Cys Asp Val Cys Lys Glu Gly Phe Tyr Asp Leu Ser		
435	440	445
Ser Glu Asp Pro Phe Gly Cys Lys Ser Cys Ala Cys Asn Pro Leu Gly		
450	455	460

Thr Ile Pro Gly Gly Asn Pro Cys Asp Ser Glu Thr Gly His Cys Tyr  
 465                      470                      475                      480  
 Cys Lys Arg Leu Val Thr Gly Gln His Cys Asp Gln Cys Leu Pro Glu  
                     485                      490                      495  
 His Trp Gly Leu Ser Asn Asp Leu Asp Gly Cys Arg Pro Cys Asp Cys  
                     500                      505                      510  
 Asp Leu Gly Gly Ala Leu Asn Asn Ser Cys Phe Ala Glu Ser Gly Gln  
                     515                      520                      525  
 Cys Ser Cys Arg Pro His Met Ile Gly Arg Gln Cys Asn Glu Val Glu  
                     530                      535                      540  
 Pro Gly Tyr Tyr Phe Ala Thr Leu Asp His Tyr Leu Tyr Glu Ala Glu  
 545                      550                      555                      560  
 Glu Ala Asn Leu Gly Pro Gly Val Ser Ile Val Glu Arg Gln Tyr Ile  
                     565                      570                      575  
 Gln Asp Arg Ile Pro Ser Trp Thr Gly Ala Gly Phe Val Arg Val Pro  
                     580                      585                      590  
 Glu Gly Ala Tyr Leu Glu Phe Phe Ile Asp Asn Ile Pro Tyr Ser Met  
                     595                      600                      605  
 Glu Tyr Asp Ile Leu Ile Arg Tyr Glu Pro Gln Leu Pro Asp His Trp  
                     610                      615                      620  
 Glu Lys Ala Val Ile Thr Val Gln Arg Pro Gly Arg Ile Pro Thr Ser  
 625                      630                      635                      640  
 Ser Arg Cys Gly Asn Thr Ile Pro Asp Asp Asp Asn Gln Val Val Ser  
                     645                      650                      655  
 Leu Ser Pro Gly Ser Arg Tyr Val Val Leu Pro Arg Pro Val Cys Phe  
                     660                      665                      670

Glu Lys Gly Thr Asn Tyr Thr Val Arg Leu Glu Leu Pro Gln Tyr Thr  
 675 680 685  
 Ser Ser Asp Ser Asp Val Glu Ser Pro Tyr Thr Leu Ile Asp Ser Leu  
 690 695 700  
 Val Leu Met Pro Tyr Cys Lys Ser Leu Asp Ile Phe Thr Val Gly Gly  
 705 710 715 720  
 Ser Gly Asp Gly Val Val Thr Asn Ser Ala Trp Glu Thr Phe Gln Arg  
 725 730 735  
 Tyr Arg Cys Leu Glu Asn Ser Arg Ser Val Val Lys Thr Pro Met Thr  
 740 745 750  
 Asp Val Cys Arg Asn Ile Ile Phe Ser Ile Ser Ala Leu Leu His Gln  
 755 760 765  
 Thr Gly Leu Ala Cys Glu Cys Asp Pro Gln Gly Ser Leu Ser Ser Val  
 770 775 780  
 Cys Asp Pro Asn Gly Gly Gln Cys Gln Cys Arg Pro Asn Val Val Gly  
 785 790 795 800  
 Arg Thr Cys Asn Arg Cys Ala Pro Gly Thr Phe Gly Phe Gly Pro Ser  
 805 810 815  
 Gly Cys Lys Pro Cys Glu Cys His Leu Gln Gly Ser Val Asn Ala Phe  
 820 825 830  
 Cys Asn Pro Val Thr Gly Gln Cys His Cys Phe Gln Gly Val Tyr Ala  
 835 840 845  
 Arg Gln Cys Asp Arg Cys Leu Pro Gly His Trp Gly Phe Pro Ser Cys  
 850 855 860  
 Gln Pro Cys Gln Cys Asn Gly His Ala Asp Asp Cys Asp Pro Val Thr  
 865 870 875 880  
 Gly Glu Cys Leu Asn Cys Gln Asp Tyr Thr Met Gly His Asn Cys Glu

885	890	895	
Arg Cys Leu Ala Gly Tyr Tyr Gly Asp Pro Ile Ile Gly Ser Gly Asp			
900	905	910	
His Cys Arg Pro Cys Pro Cys Pro Asp Gly Pro Asp Ser Gly Arg Gln			
915	920	925	
Phe Ala Arg Ser Cys Tyr Gln Asp Pro Val Thr Leu Gln Leu Ala Cys			
930	935	940	
Val Cys Asp Pro Gly Tyr Ile Gly Ser Arg Cys Asp Asp Cys Ala Ser			
945	950	955	960
Gly Tyr Phe Gly Asn Pro Ser Glu Val Gly Gly Ser Cys Gln Pro Cys			
965	970	975	
Gln Cys His Asn Asn Ile Asp Thr Thr Asp Pro Glu Ala Cys Asp Lys			
980	985	990	
Glu Thr Gly Arg Cys Leu Lys Cys Leu Tyr His Thr Glu Gly Glu His			
995	1000	1005	
Cys Gln Phe Cys Arg Phe Gly Tyr Tyr Gly Asp Ala Leu Arg Gln Asp			
1010	1015	1020	
Cys Arg Lys Cys Val Cys Asn Tyr Leu Gly Thr Val Gln Glu His Cys			
1025	1030	1035	1040
Asn Gly Ser Asp Cys Gln Cys Asp Lys Ala Thr Gly Gln Cys Leu Cys			
1045	1050	1055	
Leu Pro Asn Val Ile Gly Gln Asn Cys Asp Arg Cys Ala Pro Asn Thr			
1060	1065	1070	
Trp Gln Leu Ala Ser Gly Thr Gly Cys Asp Pro Cys Asn Cys Asn Ala			
1075	1080	1085	
Ala His Ser Phe Gly Pro Ser Cys Asn Glu Phe Thr Gly Gln Cys Gln			

1090	1095	1100	
Cys Met Pro Gly Phe Gly Gly Arg Thr Cys Ser Glu Cys Gln Glu Leu			
1105	1110	1115	1120
Phe Trp Gly Asp Pro Asp Val Glu Cys Arg Ala Cys Asp Cys Asp Pro			
1125	1130	1135	
Arg Gly Ile Glu Thr Pro Gln Cys Asp Gln Ser Thr Gly Gln Cys Val			
1140	1145	1150	
Cys Val Glu Gly Val Glu Gly Pro Arg Cys Asp Lys Cys Thr Arg Gly			
1155	1160	1165	
Tyr Ser Gly Val Phe Pro Asp Cys Thr Pro Cys His Gln Cys Phe Ala			
1170	1175	1180	
Leu Trp Asp Val Ile Ile Ala Glu Leu Thr Asn Arg Thr His Arg Phe			
1185	1190	1195	1200
Leu Glu Lys Ala Lys Ala Leu Lys Ile Ser Gly Val Ile Gly Pro Tyr			
1205	1210	1215	
Arg Glu Thr Val Asp Ser Val Glu Arg Lys Val Ser Glu Ile Lys Asp			
1220	1225	1230	
Ile Leu Ala Gln Ser Pro Ala Ala Glu Pro Leu Lys Asn Ile Gly Asn			
1235	1240	1245	
Leu Phe Glu Glu Ala Glu Lys Leu Ile Lys Asp Val Thr Glu Met Met			
1250	1255	1260	
Ala Gln Val Glu Val Lys Leu Ser Asp Thr Thr Ser Gln Ser Asn Ser			
1265	1270	1275	1280
Thr Ala Lys Glu Leu Asp Ser Leu Gln Thr Glu Ala Glu Ser Leu Asp			
1285	1290	1295	
Asn Thr Val Lys Glu Leu Ala Glu Gln Leu Glu Phe Ile Lys Asn Ser			
1300	1305	1310	

Asp Ile Arg Gly Ala Leu Asp Ser Ile Thr Lys Tyr Phe Gln Met Ser  
 1315 1320 1325  
 Leu Glu Ala Glu Glu Arg Val Asn Ala Ser Thr Thr Glu Pro Asn Ser  
 1330 1335 1340  
 Thr Val Glu Gln Ser Ala Leu Met Arg Asp Arg Val Glu Asp Val Met  
 1345 1350 1355 1360  
 Met Glu Arg Glu Ser Gln Phe Lys Glu Lys Gln Glu Glu Gln Ala Arg  
 1365 1370 1375  
 Leu Leu Asp Glu Leu Ala Gly Lys Leu Gln Ser Leu Asp Leu Ser Ala  
 1380 1385 1390  
 Ala Ala Glu Met Thr Cys Gly Thr Pro Pro Gly Ala Ser Cys Ser Glu  
 1395 1400 1405  
 Thr Glu Cys Gly Gly Pro Asn Cys Arg Thr Asp Glu Gly Glu Arg Lys  
 1410 1415 1420  
 Cys Gly Gly Pro Gly Cys Gly Gly Leu Val Thr Val Ala His Asn Ala  
 1425 1430 1435 1440  
 Trp Gln Lys Ala Met Asp Leu Asp Gln Asp Val Leu Ser Ala Leu Ala  
 1445 1450 1455  
 Glu Val Glu Gln Leu Ser Lys Met Val Ser Glu Ala Lys Leu Arg Ala  
 1460 1465 1470  
 Asp Glu Ala Lys Gln Ser Ala Glu Asp Ile Leu Leu Lys Thr Asn Ala  
 1475 1480 1485  
 Thr Lys Glu Lys Met Asp Lys Ser Asn Glu Glu Leu Arg Asn Leu Ile  
 1490 1495 1500  
 Lys Gln Ile Arg Asn Phe Leu Thr Gln Asp Ser Ala Asp Leu Asp Ser  
 1505 1510 1515 1520

Ile Glu Ala Val Ala Asn Glu Val Leu Lys Met Glu Met Pro Ser Thr  
 1525 1530 1535  
 Pro Gln Gln Leu Gln Asn Leu Thr Glu Asp Ile Arg Glu Arg Val Glu  
 1540 1545 1550  
 Ser Leu Ser Gln Val Glu Val Ile Leu Gln His Ser Ala Ala Asp Ile  
 1555 1560 1565  
 Ala Arg Ala Glu Met Leu Leu Glu Glu Ala Lys Arg Ala Ser Lys Ser  
 1570 1575 1580  
 Ala Thr Asp Val Lys Val Thr Ala Asp Met Val Lys Glu Ala Leu Glu  
 1585 1590 1595 1600  
 Glu Ala Glu Lys Ala Gln Val Ala Ala Glu Lys Ala Ile Lys Gln Ala  
 1605 1610 1615  
 Asp Glu Asp Ile Gln Gly Thr Gln Asn Leu Leu Thr Ser Ile Glu Ser  
 1620 1625 1630  
 Glu Thr Ala Ala Ser Glu Glu Thr Leu Phe Asn Ala Ser Gln Arg Ile  
 1635 1640 1645  
 Ser Glu Leu Glu Arg Asn Val Glu Glu Leu Lys Arg Lys Ala Ala Gln  
 1650 1655 1660  
 Asn Ser Gly Glu Ala Glu Tyr Ile Glu Lys Val Val Tyr Thr Val Lys  
 1665 1670 1675 1680  
 Gln Ser Ala Glu Asp Val Lys Lys Thr Leu Asp Gly Glu Leu Asp Glu  
 1685 1690 1695  
 Lys Tyr Lys Lys Val Glu Asn Leu Ile Ala Lys Lys Thr Glu Glu Ser  
 1700 1705 1710  
 Ala Asp Ala Arg Arg Lys Ala Glu Met Leu Gln Asn Glu Ala Lys Thr  
 1715 1720 1725  
 Leu Leu Ala Gln Ala Asn Ser Lys Leu Gln Leu Leu Lys Asp Leu Glu

1730                      1735                      1740  
 Arg Lys Tyr Glu Asp Asn Gln Arg Tyr Leu Glu Asp Lys Ala Gln Glu  
 1745                      1750                      1755                      1760  
 Leu Ala Arg Leu Glu Gly Glu Val Arg Ser Leu Leu Lys Asp Ile Ser  
                          1765                      1770                      1775  
 Gln Lys Val Ala Val Tyr Ser Thr Cys Leu  
                          1780                      1785

<210> 77

<211> 585

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (27).. (335)

<400> 77

ctgagactga cctgcaggac gaaacc atg aag agc ctg atc ctt ctt gcc atc 53

Met Lys Ser Leu Ile Leu Leu Ala Ile

1

5

ctg gcc gcc tta gcg gta gta act ttg tgt tat gaa tca cat gaa agc 101

Leu Ala Ala Leu Ala Val Val Thr Leu Cys Tyr Glu Ser His Glu Ser

10

15

20

25

atg gaa tct tat gaa ctt aat ccc ttc att aac agg aga aat gca aat 149

Met Glu Ser Tyr Glu Leu Asn Pro Phe Ile Asn Arg Arg Asn Ala Asn

30

35

40

acc ttc ata tcc cct cag cag aga tgg aga gct aaa gtc caa gag agg 197

Thr Phe Ile Ser Pro Gln Gln Arg Trp Arg Ala Lys Val Gln Glu Arg



45 50 55  
 atc cga gaa cgc tct aag cct gtc cac gag ctc aat agg gaa gcc tgt 245  
 Ile Arg Glu Arg Ser Lys Pro Val His Glu Leu Asn Arg Glu Ala Cys  
 60 65 70  
 gat gac tac aga ctt tgc gaa cgc tac gcc atg gtt tat gga tac aat 293  
 Asp Asp Tyr Arg Leu Cys Glu Arg Tyr Ala Met Val Tyr Gly Tyr Asn  
 75 80 85  
 gct gcc tat aat cgc tac ttc agg aag cgc cga ggg acc aaa 335  
 Ala Ala Tyr Asn Arg Tyr Phe Arg Lys Arg Arg Gly Thr Lys  
 90 95 100  
 tgagactgag ggaagaaaaa aaatctcttt ttttctggag gctggcacct gatittgtat 395  
 cccctgtag cagcattact gaaalacata ggcttatata caatgcttct ttctgtata 455  
 ttctcttgtc tggctgcacc ctttttccc gccccagat tgataagtaa tgaaagtga 515  
 ctgcagtgag ggtcaaagga gagtcaacat atgtgattgt tccataataa acttctggtg 575  
 tgatactttc 585

&lt;210&gt; 78

&lt;211&gt; 103

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 78

Met Lys Ser Leu Ile Leu Leu Ala Ile Leu Ala Ala Leu Ala Val Val

1

5

10

15

Thr Leu Cys Tyr Glu Ser His Glu Ser Met Glu Ser Tyr Glu Leu Asn

20

25

30

Pro Phe Ile Asn Arg Arg Asn Ala Asn Thr Phe Ile Ser Pro Gln Gln

35

40

45

Arg Trp Arg Ala Lys Val Gln Glu Arg Ile Arg Glu Arg Ser Lys Pro

50

55

60

Val His Glu Leu Asn Arg Glu Ala Cys Asp Asp Tyr Arg Leu Cys Glu

65

70

75

80

Arg Tyr Ala Met Val Tyr Gly Tyr Asn Ala Ala Tyr Asn Arg Tyr Phe

85

90

95

Arg Lys Arg Arg Gly Thr Lys

100

&lt;210&gt; 79

&lt;211&gt; 1775

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (6).. (1148)

&lt;400&gt; 79

cagca atg cat ctc ctt gcg att ctg ttt tgt gct ctc tgg tct gca gtg 50

Met His Leu Leu Ala Ile Leu Phe Cys Ala Leu Trp Ser Ala Val

1

5

10

15

ttg gcc gag aac tcg gat gat tat gat ctc atg tat gtg aat ttg gac 98

Leu Ala Glu Asn Ser Asp Asp Tyr Asp Leu Met Tyr Val Asn Leu Asp

20

25

30

aac gaa ata gac aat gga ctc cat ccc act gag gac ccc acg ccg tgc 146

Asn Glu Ile Asp Asn Gly Leu His Pro Thr Glu Asp Pro Thr Pro Cys

35

40

45

gcc tgc ggt cag gag cac tcg gaa tgg gac aag ctc ttc atc atg ctg 194

Ala Cys Gly Gln Glu His Ser Glu Trp Asp Lys Leu Phe Ile Met Leu  
50 55 60  
gag aac tcg cag atg aga gag cgc atg ctg ctg caa gcc acg gac gac 242  
Glu Asn Ser Gln Met Arg Glu Arg Met Leu Leu Gln Ala Thr Asp Asp  
65 70 75  
gtc ctg cgg ggc gag ctg cag agg ctg cgg gag gag ctg ggc cgg ctc 290  
Val Leu Arg Gly Glu Leu Gln Arg Leu Arg Glu Glu Leu Gly Arg Leu  
80 85 90 95  
gcg gaa agc ctg gcg agg ccg tgc gcg ccg ggg gct ccc gca gag gcc 338  
Ala Glu Ser Leu Ala Arg Pro Cys Ala Pro Gly Ala Pro Ala Glu Ala  
100 105 110  
agg ctg acc agt gct ctg gac gag ctg ctg cag gcg acc cgc gac gcg 386  
Arg Leu Thr Ser Ala Leu Asp Glu Leu Leu Gln Ala Thr Arg Asp Ala  
115 120 125  
ggc cgc agg ctg gcg cgt atg gag ggc gcg gag gcg cag cgc cca gag 434  
Gly Arg Arg Leu Ala Arg Met Glu Gly Ala Glu Ala Gln Arg Pro Glu  
130 135 140  
gag gcg ggg cgc gcc ctg gcc gcg gtg cta gag gag ctg cgg cag acg 482  
Glu Ala Gly Arg Ala Leu Ala Ala Val Leu Glu Glu Leu Arg Gln Thr  
145 150 155  
cga gcc gac ctg cac gcg gtg cag ggc tgg gct gcc cgg agc tgg ctg 530  
Arg Ala Asp Leu His Ala Val Gln Gly Trp Ala Ala Arg Ser Trp Leu  
160 165 170 175  
ccg gca ggt tgt gaa aca gct att tta ttc cca atg cgt tcc aag aag 578  
Pro Ala Gly Cys Glu Thr Ala Ile Leu Phe Pro Met Arg Ser Lys Lys  
180 185 190

att ttt gga agc gtg cat cca gtg aga cca atg agg ctt gag tct ttt 626  
 Ile Phe Gly Ser Val His Pro Val Arg Pro Met Arg Leu Glu Ser Phe  
 195 200 205  
 agt gcc tgc att tgg gtc aaa gcc aca gat gta tta aac aaa acc atc 674  
 Ser Ala Cys Ile Trp Val Lys Ala Thr Asp Val Leu Asn Lys Thr Ile  
 210 215 220  
 ctg ttt tcc tat ggc aca aag agg aat cca tat gaa atc cag ctg tat 722  
 Leu Phe Ser Tyr Gly Thr Lys Arg Asn Pro Tyr Glu Ile Gln Leu Tyr  
 225 230 235  
 ctc agc tac caa tcc ata gtg ttt gtg gtg ggt gga gag gag aac aaa 770  
 Leu Ser Tyr Gln Ser Ile Val Phe Val Val Gly Gly Glu Glu Asn Lys  
 240 245 250 255  
 ctg gtt gct gaa gcc atg gtt tcc ctg gga agg tgg acc cac ctg tgc 818  
 Leu Val Ala Glu Ala Met Val Ser Leu Gly Arg Trp Thr His Leu Cys  
 260 265 270  
 ggc acc tgg aat tca gag gaa ggg ctc aca tcc ttg tgg gta aat ggt 866  
 Gly Thr Trp Asn Ser Glu Glu Gly Leu Thr Ser Leu Trp Val Asn Gly  
 275 280 285  
 gaa ctg gcg gct acc act gtt gag atg gcc aca ggt cac att gtt cct 914  
 Glu Leu Ala Ala Thr Thr Val Glu Met Ala Thr Gly His Ile Val Pro  
 290 295 300  
 gag gga gga atc ctg cag att ggc caa gaa aag aat ggc tgc tgt gtg 962  
 Glu Gly Gly Ile Leu Gln Ile Gly Gln Glu Lys Asn Gly Cys Cys Val  
 305 310 315  
 ggt ggt ggc ttt gat gaa aca tta gcc ttc tct ggg aga ctc aca ggc 1010  
 Gly Gly Gly Phe Asp Glu Thr Leu Ala Phe Ser Gly Arg Leu Thr Gly  
 320 325 330 335

ttc aat atc tgg gat agt gtt ctt agc aat gaa gag ata aga gag acc 1058

Phe Asn Ile Trp Asp Ser Val Leu Ser Asn Glu Glu Ile Arg Glu Thr

340

345

350

gga gga gca gag tct tgt cac atc cgg ggg aat att gtt ggg tgg gga 1106

Gly Gly Ala Glu Ser Cys His Ile Arg Gly Asn Ile Val Gly Trp Gly

355

360

365

gtc aca gag atc cag cca cat gga gga gct cag tat gtt tca 1148

Val Thr Glu Ile Gln Pro His Gly Gly Ala Gln Tyr Val Ser

370

375

380

taaagtgtgt gaaactccac ttgaagccaa agaaagaaac tcacacttaa aacacatgcc 1208

agttgggaag gtctgaaaac tcagtgcata ataggaacac ttgagactaa tgaaagagag 1268

agttgagacc aatctttatt tgtactggcc aaatactgaa taaacagttg aaggaaagac 1328

attggaaaaa gcttttgagg ataagtgtac tagactttat gccatgggtgc tticagttta 1388

atgctgtgtc tctgtcagat aaactctcaa ataattaaaa aggactgtat tgttgaacag 1448

agggacaatt gttttacttt tctttggta attttgtttt ggccagagat gaattttaca 1508

ttggaagaat aacaaaataa gatttgttgt ccatgttca ttgttattgg tatgtacctt 1568

attacaaaaa aatgaigaa aacatattta tactacaagg tgacttaaca actataaatg 1628

tagtttatgt gttataatcg aatgtcacgt ttttgagaag atagtcatat aagttatatt 1688

gcaaaaggga ttigtattaa ttttaagacta tttttgtaaa gctctactgt aaataaaata 1748

ttttataaaa ctaaaaaaaa aaaaaaa 1775

<210> 80

<211> 381

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 80

Met His Leu Leu Ala Ile Leu Phe Cys Ala Leu Trp Ser Ala Val Leu

1	5	10	15
Ala Glu Asn Ser Asp Asp Tyr Asp Leu Met Tyr Val Asn Leu Asp Asn			
20	25	30	
Glu Ile Asp Asn Gly Leu His Pro Thr Glu Asp Pro Thr Pro Cys Ala			
35	40	45	
Cys Gly Gln Glu His Ser Glu Trp Asp Lys Leu Phe Ile Met Leu Glu			
50	55	60	
Asn Ser Gln Met Arg Glu Arg Met Leu Leu Gln Ala Thr Asp Asp Val			
65	70	75	80
Leu Arg Gly Glu Leu Gln Arg Leu Arg Glu Glu Leu Gly Arg Leu Ala			
85	90	95	
Glu Ser Leu Ala Arg Pro Cys Ala Pro Gly Ala Pro Ala Glu Ala Arg			
100	105	110	
Leu Thr Ser Ala Leu Asp Glu Leu Leu Gln Ala Thr Arg Asp Ala Gly			
115	120	125	
Arg Arg Leu Ala Arg Met Glu Gly Ala Glu Ala Gln Arg Pro Glu Glu			
130	135	140	
Ala Gly Arg Ala Leu Ala Ala Val Leu Glu Glu Leu Arg Gln Thr Arg			
145	150	155	160
Ala Asp Leu His Ala Val Gln Gly Trp Ala Ala Arg Ser Trp Leu Pro			
165	170	175	
Ala Gly Cys Glu Thr Ala Ile Leu Phe Pro Met Arg Ser Lys Lys Ile			
180	185	190	
Phe Gly Ser Val His Pro Val Arg Pro Met Arg Leu Glu Ser Phe Ser			
195	200	205	
Ala Cys Ile Trp Val Lys Ala Thr Asp Val Leu Asn Lys Thr Ile Leu			

210	215	220	
Phe Ser Tyr Gly Thr Lys Arg Asn Pro Tyr Glu Ile Gln Leu Tyr Leu			
225	230	235	240
Ser Tyr Gln Ser Ile Val Phe Val Val Gly Gly Glu Glu Asn Lys Leu			
245	250	255	
Val Ala Glu Ala Met Val Ser Leu Gly Arg Trp Thr His Leu Cys Gly			
260	265	270	
Thr Trp Asn Ser Glu Glu Gly Leu Thr Ser Leu Trp Val Asn Gly Glu			
275	280	285	
Leu Ala Ala Thr Thr Val Glu Met Ala Thr Gly His Ile Val Pro Glu			
290	295	300	
Gly Gly Ile Leu Gln Ile Gly Gln Glu Lys Asn Gly Cys Cys Val Gly			
305	310	315	320
Gly Gly Phe Asp Glu Thr Leu Ala Phe Ser Gly Arg Leu Thr Gly Phe			
325	330	335	
Asn Ile Trp Asp Ser Val Leu Ser Asn Glu Glu Ile Arg Glu Thr Gly			
340	345	350	
Gly Ala Glu Ser Cys His Ile Arg Gly Asn Ile Val Gly Trp Gly Val			
355	360	365	
Thr Glu Ile Gln Pro His Gly Gly Ala Gln Tyr Val Ser			
370	375	380	

&lt;210&gt; 81

&lt;211&gt; 2312

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (146).. (1192)

&lt;400&gt; 81

tccagtgcgc gagccgcccc gccgacagcc ccgagacgac agcccggcgc gtcccgggtcc 60  
 ccacctccga ccaccgccag cgctccaggc cccgcgcctcc ccgctcgccg ccaccgcgcc 120  
 ctccgctccg cccgcagtgc caacc atg acc gcc gcc agt atg ggc ccc gtc 172

Met Thr Ala Ala Ser Met Gly Pro Val

1

5

cgc gtc gcc ttc gtg gtc ctc ctc gcc ctc tgc agc cgg ccg gcc gtc 220

Arg Val Ala Phe Val Val Leu Leu Ala Leu Cys Ser Arg Pro Ala Val

10

15

20

25

ggc cag aac tgc agc ggg ccg tgc cgg tgc ccg gac gag ccg gcg ccg 268

Gly Gln Asn Cys Ser Gly Pro Cys Arg Cys Pro Asp Glu Pro Ala Pro

30

35

40

cgc tgc ccg gcg ggc gtg agc ctc gtg ctg gac ggc tgc ggc tgc tgc 316

Arg Cys Pro Ala Gly Val Ser Leu Val Leu Asp Gly Cys Gly Cys Cys

45

50

55

cgc gtc tgc gcc aag cag ctg ggc gag ctg tgc acc gag cgc gac ccc 364

Arg Val Cys Ala Lys Gln Leu Gly Glu Leu Cys Thr Glu Arg Asp Pro

60

65

70

tgc gac ccg cac aag ggc ctc ttc tgt gac ttc ggc tcc ccg gcc aac 412

Cys Asp Pro His Lys Gly Leu Phe Cys Asp Phe Gly Ser Pro Ala Asn

75

80

85

cgc aag atc ggc gtg tgc acc gcc aaa gat ggt gct ccc tgc atc ttc 460

Arg Lys Ile Gly Val Cys Thr Ala Lys Asp Gly Ala Pro Cys Ile Phe

90

95

100

105

ggt ggt acg gtg tac cgc agc gga gag tcc ttc cag agc agc tgc aag 508



Gly Gly Thr Val Tyr Arg Ser Gly Glu Ser Phe Gln Ser Ser Cys Lys

110

115

120

tac cag tgc acg tgc ctg gac ggg gcg gtg ggc tgc atg ccc ctg tgc 556

Tyr Gln Cys Thr Cys Leu Asp Gly Ala Val Gly Cys Met Pro Leu Cys

125

130

135

agc atg gac gtt cgt ctg ccc agc cct gac tgc ccc ttc ccg agg agg 604

Ser Met Asp Val Arg Leu Pro Ser Pro Asp Cys Pro Phe Pro Arg Arg

140

145

150

gtc aag ctg ccc ggg aaa tgc tgc gag gag tgg gtg tgt gac gag ccc 652

Val Lys Leu Pro Gly Lys Cys Cys Glu Glu Trp Val Cys Asp Glu Pro

155

160

165

aag gac caa acc glg gtt ggg cct gcc ctc gcg gct tac cga ctg gaa 700

Lys Asp Gln Thr Val Val Gly Pro Ala Leu Ala Ala Tyr Arg Leu Glu

170

175

180

185

gac acg ttt ggc cca gac cca act atg att aga gcc aac tgc ctg gtc 748

Asp Thr Phe Gly Pro Asp Pro Thr Met Ile Arg Ala Asn Cys Leu Val

190

195

200

cag acc aca gag tgg agc gcc tgt tcc aag acc tgt ggg atg ggc atc 796

Gln Thr Thr Glu Trp Ser Ala Cys Ser Lys Thr Cys Gly Met Gly Ile

205

210

215

tcc acc cgg gtt acc aat gac aac gcc tcc tgc agg cta gag aag cag 844

Ser Thr Arg Val Thr Asn Asp Asn Ala Ser Cys Arg Leu Glu Lys Gln

220

225

230

agc cgc ctg tgc atg gtc agg cct tgc gaa gct gac ctg gaa gag aac 892

Ser Arg Leu Cys Met Val Arg Pro Cys Glu Ala Asp Leu Glu Glu Asn

235

240

245

att aag aag ggc aaa aag tgc atc cgt act ccc aaa atc tcc aag cct 940  
 Ile Lys Lys Gly Lys Lys Cys Ile Arg Thr Pro Lys Ile Ser Lys Pro  
 250 255 260 265  
 atc aag ttt gag ctt tct ggc tgc acc agc atg aag aca tac cga gct 988  
 Ile Lys Phe Glu Leu Ser Gly Cys Thr Ser Met Lys Thr Tyr Arg Ala  
 270 275 280  
 aaa ttc tgt gga gla tgt acc gac ggc cga tgc tgc acc ccc cac aga 1036  
 Lys Phe Cys Gly Val Cys Thr Asp Gly Arg Cys Cys Thr Pro His Arg  
 285 290 295  
 acc acc acc ctg ccg gtg gag ttc aag tgc cct gac ggc gag gtc atg 1084  
 Thr Thr Thr Leu Pro Val Glu Phe Lys Cys Pro Asp Gly Glu Val Met  
 300 305 310  
 aag aag aac atg atg ttc atc aag acc tgt gcc tgc cat tac aac tgt 1132  
 Lys Lys Asn Met Met Phe Ile Lys Thr Cys Ala Cys His Tyr Asn Cys  
 315 320 325  
 ccc gga gac aat gac atc ttt gaa tgc ctg tac tac agg aag atg tac 1180  
 Pro Gly Asp Asn Asp Ile Phe Glu Ser Leu Tyr Tyr Arg Lys Met Tyr  
 330 335 340 345  
 gga gac atg gca tgaagccaga gagtgagaga cattaactca ttagactgga 1232  
 Gly Asp Met Ala  
 acttgaactg attcacatct catttttccg taaaaatgat ttcagtagca caagttatit 1292  
 aaatctgttt ttctaactgg gggaaaagat tcccacccaa ttcaaaacat tgtgccatgt 1352  
 caaacaata gtctatcttc ccagacact ggtttgaaga atgttaagac ttgacagtgg 1412  
 aactacatta gtacacagca ccagaatgta tattaagggtg tggctttagg agcagtgga 1472  
 gggaccagc agaaagggtta gtatcatcag atagctctta tacgagtaat atgcctgcta 1532  
 ttgaagtgt aattgagaag gaaaatttta gcgtgctcac tgacctgcct gtagccccag 1592  
 tgacagctag gatgtgcatt ctccagccat caagagactg agtcaagttg ttccctaagt 1652

cagaacagca gactcagctc tgacattctg attcgaatga cactgttcag gaatcggaat 1712  
 cctgtcgatt agactggaca gcttgtggca agtgaatttc ctglaacaag ccagatTTTT 1772  
 taaaatttat attgtaaata ttgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtatatatat atatatatgt 1832  
 acagttatct aagttaattt aaagttgttt gtgccttttt atttttgttt ttaatgcttt 1892  
 gatatttcaa tgttagcctc aatttctgaa caccataggt agaattgaaa gcttgtctga 1952  
 tcgttcaaag catgaaatgg atacttatat ggaaattctc tcagatagaa tgacagtcgg 2012  
 tcaaaacaga ttgtttgcaa aggggaggca tcagtgtcct tggcaggctg atttctaggt 2072  
 aggaaatgtg gtagctcacg ctcactttta atgaacaaat ggcctttatt aaaaactgag 2132  
 tgactctata tagctgalca gttttttcac ctggaagcat ttgtttctac ttgatatga 2192  
 ctgtttttcg gacagtttat ttgttgagag tgtgacaaa agttacatgt ttgcaccttt 2252  
 ctagttgaaa ataaagtata ttttttctaa aaaaaaaaaa aaacgacagc aacggaattc 2312

<210> 82

<211> 349

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 82

Met Thr Ala Ala Ser Met Gly Pro Val Arg Val Ala Phe Val Val Leu

1

5

10

15

Leu Ala Leu Cys Ser Arg Pro Ala Val Gly Gln Asn Cys Ser Gly Pro

20

25

30

Cys Arg Cys Pro Asp Glu Pro Ala Pro Arg Cys Pro Ala Gly Val Ser

35

40

45

Leu Val Leu Asp Gly Cys Gly Cys Cys Arg Val Cys Ala Lys Gln Leu

50

55

60

Gly Glu Leu Cys Thr Glu Arg Asp Pro Cys Asp Pro His Lys Gly Leu

65

70

75

80

Phe Cys Asp Phe Gly Ser Pro Ala Asn Arg Lys Ile Gly Val Cys Thr  
                     85                    90                    95  
 Ala Lys Asp Gly Ala Pro Cys Ile Phe Gly Gly Thr Val Tyr Arg Ser  
                     100                    105                    110  
 Gly Glu Ser Phe Gln Ser Ser Cys Lys Tyr Gln Cys Thr Cys Leu Asp  
                     115                    120                    125  
 Gly Ala Val Gly Cys Met Pro Leu Cys Ser Met Asp Val Arg Leu Pro  
                     130                    135                    140  
 Ser Pro Asp Cys Pro Phe Pro Arg Arg Val Lys Leu Pro Gly Lys Cys  
                     145                    150                    155                    160  
 Cys Glu Glu Trp Val Cys Asp Glu Pro Lys Asp Gln Thr Val Val Gly  
                     165                    170                    175  
 Pro Ala Leu Ala Ala Tyr Arg Leu Glu Asp Thr Phe Gly Pro Asp Pro  
                     180                    185                    190  
 Thr Met Ile Arg Ala Asn Cys Leu Val Gln Thr Thr Glu Trp Ser Ala  
                     195                    200                    205  
 Cys Ser Lys Thr Cys Gly Met Gly Ile Ser Thr Arg Val Thr Asn Asp  
                     210                    215                    220  
 Asn Ala Ser Cys Arg Leu Glu Lys Gln Ser Arg Leu Cys Met Val Arg  
                     225                    230                    235                    240  
 Pro Cys Glu Ala Asp Leu Glu Glu Asn Ile Lys Lys Gly Lys Lys Cys  
                     245                    250                    255  
 Ile Arg Thr Pro Lys Ile Ser Lys Pro Ile Lys Phe Glu Leu Ser Gly  
                     260                    265                    270  
 Cys Thr Ser Met Lys Thr Tyr Arg Ala Lys Phe Cys Gly Val Cys Thr  
                     275                    280                    285

Asp Gly Arg Cys Cys Thr Pro His Arg Thr Thr Thr Leu Pro Val Glu

290

295

300

Phe Lys Cys Pro Asp Gly Glu Val Met Lys Lys Asn Met Met Phe Ile

305

310

315

320

Lys Thr Cys Ala Cys His Tyr Asn Cys Pro Gly Asp Asn Asp Ile Phe

325

330

335

Glu Ser Leu Tyr Tyr Arg Lys Met Tyr Gly Asp Met Ala

340

345

&lt;210&gt; 83

&lt;211&gt; 2954

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (173).. (1525)

&lt;400&gt; 83

gaattcccaa acgtgcacag gggagtgagg gcagggcgct cgcagggggc acgcagggag 60  
ggccccagggc gccagggagg ccgcgccggg ctaatccgaa ggggctgcga ggtcaggctg 120  
taaccgggtc aatgtgtgga atattggggg gctcggctgc agacttgccc aa atg gac 178

Met Asp

1

ggg act att aag gag gct ctg tcg gtg gtg agc gac gac cag tcc ctc 226

Gly Thr Ile Lys Glu Ala Leu Ser Val Val Ser Asp Asp Gln Ser Leu

5

10

15

ttt gac tca gcg tac gga gcg gca gcc cat ctc ccc aag gcc gac atg 274

Phe Asp Ser Ala Tyr Gly Ala Ala Ala His Leu Pro Lys Ala Asp Met

20	25	30	
act gcc tcg ggg agt cct gac tac ggg cag ccc cac aag atc aac ccc	322		
Thr Ala Ser Gly Ser Pro Asp Tyr Gly Gln Pro His Lys Ile Asn Pro			
35	40	45	50
ctc cca cca cag cag gag tgg atc aat cag cca glg agg gtc aac gtc	370		
Leu Pro Pro Gln Gln Glu Trp Ile Asn Gln Pro Val Arg Val Asn Val			
55	60	65	
aag cgg gag tat gac cac atg aat gga tcc agg gag tct ccg gtg gac	418		
Lys Arg Glu Tyr Asp His Met Asn Gly Ser Arg Glu Ser Pro Val Asp			
70	75	80	
tgc agc gtt agc aaa tgc agc aag ctg gtg ggc gga ggc gag tcc aac	466		
Cys Ser Val Ser Lys Cys Ser Lys Leu Val Gly Gly Gly Glu Ser Asn			
85	90	95	
ccc atg aac tac aac agc tat atg gac gag aag aat ggc ccc cct cct	514		
Pro Met Asn Tyr Asn Ser Tyr Met Asp Glu Lys Asn Gly Pro Pro Pro			
100	105	110	
ccc aac atg acc acc aac gag agg aga gtc atc gtc ccc gca gac ccc	562		
Pro Asn Met Thr Thr Asn Glu Arg Arg Val Ile Val Pro Ala Asp Pro			
115	120	125	130
aca ctg tgg aca cag gag cat gtg agg caa tgg ctg gag tgg gcc ata	610		
Thr Leu Trp Thr Gln Glu His Val Arg Gln Trp Leu Glu Trp Ala Ile			
135	140	145	
aag gag tac agc ttg atg gag atc gac aca tcc ttt ttc cag aac atg	658		
Lys Glu Tyr Ser Leu Met Glu Ile Asp Thr Ser Phe Phe Gln Asn Met			
150	155	160	
gat ggc aag gaa ctg tgt aaa atg aac aag gag gac ttc ctc cgc gcc	706		
Asp Gly Lys Glu Leu Cys Lys Met Asn Lys Glu Asp Phe Leu Arg Ala			

165	170	175	
acc acc ctc tac aac acg gaa gtg ctg ttg tca cac ctc agt tac ctc	754		
Thr Thr Leu Tyr Asn Thr Glu Val Leu Leu Ser His Leu Ser Tyr Leu			
180	185	190	
agg gaa agt tca ctg ctg gcc tat aat aca acc tcc cac acc gac caa	802		
Arg Glu Ser Ser Leu Leu Ala Tyr Asn Thr Thr Ser His Thr Asp Gln			
195	200	205	210
tcc tca cga ttg agt gtc aaa gaa gac cct tct tat gac tca gtc aga	850		
Ser Ser Arg Leu Ser Val Lys Glu Asp Pro Ser Tyr Asp Ser Val Arg			
215	220	225	
aga gga gct tgg ggc aat aac atg aat tct ggc ctc aac aaa agt cct	898		
Arg Gly Ala Trp Gly Asn Asn Met Asn Ser Gly Leu Asn Lys Ser Pro			
230	235	240	
ccc ctt gga ggg gca caa acg atc agt aag aat aca gag caa cgg ccc	946		
Pro Leu Gly Gly Ala Gln Thr Ile Ser Lys Asn Thr Glu Gln Arg Pro			
245	250	255	
cag cca gat ccg tat cag atc ctg ggc ccg acc agc agt cgc cta gcc	994		
Gln Pro Asp Pro Tyr Gln Ile Leu Gly Pro Thr Ser Ser Arg Leu Ala			
260	265	270	
aac cct gga agc ggg cag atc cag ctg tgg caa ttc ctc ctg gag ctg	1042		
Asn Pro Gly Ser Gly Gln Ile Gln Leu Trp Gln Phe Leu Leu Glu Leu			
275	280	285	290
ctc tcc gac agc gcc aac gcc agc tgt atc acc tgg gag ggg acc aac	1090		
Leu Ser Asp Ser Ala Asn Ala Ser Cys Ile Thr Trp Glu Gly Thr Asn			
295	300	305	
ggg gag ttc aaa atg acg gac ccc gat gag gtg gcc agg cgc tgg ggc	1138		

Gly Glu Phe Lys Met Thr Asp Pro Asp Glu Val Ala Arg Arg Trp Gly  
 310 315 320  
 gag cgg aaa agc aag ccc aac atg aat tac gac aag ctg agc cgg gcc 1186  
 Glu Arg Lys Ser Lys Pro Asn Met Asn Tyr Asp Lys Leu Ser Arg Ala  
 325 330 335  
 ctc cgt tat tac tat gat aaa aac att atg acc aaa gtg cac ggc aaa 1234  
 Leu Arg Tyr Tyr Tyr Asp Lys Asn Ile Met Thr Lys Val His Gly Lys  
 340 345 350  
 aga tat gct tac aaa ttt gac ttc cac ggc att gcc cag gct ctg cag 1282  
 Arg Tyr Ala Tyr Lys Phe Asp Phe His Gly Ile Ala Gln Ala Leu Gln  
 355 360 365 370  
 cca cat ccg acc gag tcg tcc atg tac aag tac cct tct gac atc tcc 1330  
 Pro His Pro Thr Glu Ser Ser Met Tyr Lys Tyr Pro Ser Asp Ile Ser  
 375 380 385  
 tac atg cct tcc caa cat gcc cac cag cag aag gtg aac ttt gtc cct 1378  
 Tyr Met Pro Ser Gln His Ala His Gln Gln Lys Val Asn Phe Val Pro  
 390 395 400  
 ccc cat cca tcc tcc atg cct gtc act tcc tcc agc ttc ttt gga gcc 1426  
 Pro His Pro Ser Ser Met Pro Val Thr Ser Ser Ser Phe Phe Gly Ala  
 405 410 415  
 gca tca caa tac tgg acc tcc acg ggg gga atc tac ccc aac ccc aac 1474  
 Ala Ser Gln Tyr Trp Thr Ser Thr Gly Gly Ile Tyr Pro Asn Pro Asn  
 420 425 430  
 gtc ccc cgc cat cct aac acc cac gtg cct tca cac tta ggc agc tac 1522  
 Val Pro Arg His Pro Asn Thr His Val Pro Ser His Leu Gly Ser Tyr  
 435 440 445 450  
 tac tagaagctta ctcatcagtg gccttctagc tgaagcccat cctgcacact 1575



Tyr

tactggatgc ttggactca acaggacata tgggccttg aaggaagac aaaactggat 1635  
gttctttctt gttggataga accittgtat ttgttcttta aaaatatatt ttttaatgtt 1695  
gglaactttt gcttctctca cctgaacaaa gagatgaata attccatggg ccagtatgcc 1755  
agtttgaatt ctcagctctc tagcatcttg tgagttgcat attaagatta ctggaatggt 1815  
taagtcatgg ttctgagaaa gaagctgtac gttttcttta tgtttttaig accaaagcag 1875  
tttcttgtca atacacgggg ttcatgatga cacagaatca tggacttaac ccgtcatgtt 1935  
ctggtttgag atttagtgac aaatagaggt gggaagctta taatctaatt ttaggaggac 1995  
caaattcagc ggaatggcaac tggacatig attgtaaggc cagtgaagtt ttcacccaac 2055  
tggaatttga tggaaagaag gtttgtgtgt ttaagacgcc aagggcattg cagaatccct 2115  
ctcagttggc agtatgcact cagctgacca ctctctctag aaatagtcaa gatatgaact 2175  
aagaaatttt aatgcaaata catacattcc tgaaagacgg ggaallaaat tactaatttt 2235  
ttttttttta atgatgacag tggicccaga acttggaaaa gttgtagga tttctaaact 2295  
caagcagatt cgcaagtgtc gtgcgttgtc cagaccatca gaccagggcc aaccaatcag 2355  
aaggcaactt actgtataaa ttatgcagag ttattttcct atatctcaca gtattaaaaa 2415  
ataaataatt aaaaattaag aataaataaa cgagttgacc tcggtcaca aagcagtttt 2475  
actatcgaat caatcgctgt tatttttttt taatgtaatt tgtacatctt ttttcaatct 2535  
gtacatttgg gctgtcttgt atgtttttat gctccttttt aaaaagcata atatgcctat 2595  
agctgaaaag gaaacagggc tgtttaagtc actgacttat gagaaagcaa agcacttgta 2655  
cagttattta acaggcatac acaagcaggg aaaagataat ccatttagat ctttaatgct 2715  
ttggaaatgc gtgtaacagt actgcaataa tcacagctct gggaaaaaca acgaaacttt 2775  
cccttgigga gaggaggat ttctctgctc tatataagca acatattttt agacattaaa 2835  
atatatataa ttttgcaggt aattgttgac ttttttaact atattaaagt ttaagctgac 2895  
aactgtcaaa gaagaccatg ttgtaaaata atttgactaa ataaatgggt cttctctc 2954

&lt;210&gt; 84

&lt;211&gt; 451

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 84

Met Asp Gly Thr Ile Lys Glu Ala Leu Ser Val Val Ser Asp Asp Gln  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Phe Asp Ser Ala Tyr Gly Ala Ala Ala His Leu Pro Lys Ala  
 20 25 30  
 Asp Met Thr Ala Ser Gly Ser Pro Asp Tyr Gly Gln Pro His Lys Ile  
 35 40 45  
 Asn Pro Leu Pro Pro Gln Gln Glu Trp Ile Asn Gln Pro Val Arg Val  
 50 55 60  
 Asn Val Lys Arg Glu Tyr Asp His Met Asn Gly Ser Arg Glu Ser Pro  
 65 70 75 80  
 Val Asp Cys Ser Val Ser Lys Cys Ser Lys Leu Val Gly Gly Gly Glu  
 85 90 95  
 Ser Asn Pro Met Asn Tyr Asn Ser Tyr Met Asp Glu Lys Asn Gly Pro  
 100 105 110  
 Pro Pro Pro Asn Met Thr Thr Asn Glu Arg Arg Val Ile Val Pro Ala  
 115 120 125  
 Asp Pro Thr Leu Trp Thr Gln Glu His Val Arg Gln Trp Leu Glu Trp  
 130 135 140  
 Ala Ile Lys Glu Tyr Ser Leu Met Glu Ile Asp Thr Ser Phe Phe Gln  
 145 150 155 160  
 Asn Met Asp Gly Lys Glu Leu Cys Lys Met Asn Lys Glu Asp Phe Leu  
 165 170 175  
 Arg Ala Thr Thr Leu Tyr Asn Thr Glu Val Leu Leu Ser His Leu Ser

180	185	190	
Tyr Leu Arg Glu Ser Ser Leu Leu Ala Tyr Asn Thr Thr Ser His Thr			
195	200	205	
Asp Gln Ser Ser Arg Leu Ser Val Lys Glu Asp Pro Ser Tyr Asp Ser			
210	215	220	
Val Arg Arg Gly Ala Trp Gly Asn Asn Met Asn Ser Gly Leu Asn Lys			
225	230	235	240
Ser Pro Pro Leu Gly Gly Ala Gln Thr Ile Ser Lys Asn Thr Glu Gln			
245	250	255	
Arg Pro Gln Pro Asp Pro Tyr Gln Ile Leu Gly Pro Thr Ser Ser Arg			
260	265	270	
Leu Ala Asn Pro Gly Ser Gly Gln Ile Gln Leu Trp Gln Phe Leu Leu			
275	280	285	
Glu Leu Leu Ser Asp Ser Ala Asn Ala Ser Cys Ile Thr Trp Glu Gly			
290	295	300	
Thr Asn Gly Glu Phe Lys Met Thr Asp Pro Asp Glu Val Ala Arg Arg			
305	310	315	320
Trp Gly Glu Arg Lys Ser Lys Pro Asn Met Asn Tyr Asp Lys Leu Ser			
325	330	335	
Arg Ala Leu Arg Tyr Tyr Tyr Asp Lys Asn Ile Met Thr Lys Val His			
340	345	350	
Gly Lys Arg Tyr Ala Tyr Lys Phe Asp Phe His Gly Ile Ala Gln Ala			
355	360	365	
Leu Gln Pro His Pro Thr Glu Ser Ser Met Tyr Lys Tyr Pro Ser Asp			
370	375	380	
Ile Ser Tyr Met Pro Ser Gln His Ala His Gln Gln Lys Val Asn Phe			
385	390	395	400

Val Pro Pro His Pro Ser Ser Met Pro Val Thr Ser Ser Ser Phe Phe

405

410

415

Gly Ala Ala Ser Gln Tyr Trp Thr Ser Thr Gly Gly Ile Tyr Pro Asn

420

425

430

Pro Asn Val Pro Arg His Pro Asn Thr His Val Pro Ser His Leu Gly

435

440

445

Ser Tyr Tyr

450

&lt;210&gt; 85

&lt;211&gt; 1817

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (2).. (361)

&lt;400&gt; 85

g cag cag gat ggg gag ggc cat acc cag gac acg gag ctc gtg gag acc 49

Gln Gln Asp Gly Glu Gly His Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr

1

5

10

15

agg cct gca ggg gat gga acc ttc cag aag tgg gca gct gtg gtg gtg 97

Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val

20

25

30

cct tct gga gag gag cag aga tac acg tgc cat gtg cag cat gag ggg 145

Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly

35

40

45

cta ccc gag ccc gtc acc ctg aga tgg aag ccg gct tcc cag ccc acc 193

Leu Pro Glu Pro Val Thr Leu Arg Trp Lys Pro Ala Ser Gln Pro Thr  
 50 55 60  
 atc ccc atc gtg ggc atc att gct ggc ctg gtt ctc ctt gga tct gtg 241  
 Ile Pro Ile Val Gly Ile Ile Ala Gly Leu Val Leu Leu Gly Ser Val  
 65 70 75 80  
 gtc tct gga gct gig gtt gct gct gtg ata tgg agg aag aag agc tca 289  
 Val Ser Gly Ala Val Val Ala Ala Val Ile Trp Arg Lys Lys Ser Ser  
 85 90 95  
 ggt gga aaa gga ggg agc tac tct aag gct gag tgg agc gac agt gcc 337  
 Gly Gly Lys Gly Gly Ser Tyr Ser Lys Ala Glu Trp Ser Asp Ser Ala  
 100 105 110  
 cag ggg tct gag tct cac agc ttg taaagcctga gacagctgcc ttgtgtgcga 391  
 Gln Gly Ser Glu Ser His Ser Leu  
 115 120  
 ctgagatgca cagctgcctt gtgtgcgact gagatgcagg atttcttcac gcctccccta 451  
 tgtgtcttag gggactctgg ctctcttttt tgcaagggcc tctgaatctg tctgtgtccc 511  
 tgttagcaca atgtgaggag gtagagaaac agtccacctc tgtgtctacc atgacccct 571  
 tcttcacact gacctgtgtt ccttcctgtt tctcttttct attaaaaata agaacctggg 631  
 cagagtgcgg cagctcatgc ctgtaatccc agcacttagg gaggccgagg agggcagatc 691  
 acgaggtcag gagatcgaac ccatcctggc taacacggig aaaccccgic tctactaaaa 751  
 aatacaaaaa attagctggg cgcagaggca cgggcctgta gtcccagcta ctcaggaggc 811  
 ggaggcagga gaatggcgtc aacccgggag gcggaggttg cagttagcca ggattgtgcg 871  
 actgcatcca gcciggggtga cagggtgaaa cgccatctca aaaaataaaa attgaaaaat 931  
 aaaaaagaa cctggatctc aatttaattt tcatattct tgcaatgaaa tggacttgag 991  
 gaagctaaga tcatagctag aaatacagat aattccacag cacatctcta gcaaatttag 1051  
 cctattccta ttctctagcc tattccttac cacctgtaat ctgaccata taccttggag 1111

ttgaatattg ttttcatact gctgtggttt gaatgttccc tccaacacac atgttgagac 1171  
 ttaatcccta atgtggcaat actgaaaggt ggggcctttg agatgtgatt ggatcgtaag 1231  
 gctgtgcctt cattcatggg ttaatggatt aatgggttat cacaggaatg ggactggagg 1291  
 ctttataaga agaggaaaag agaactgagc tagcatgccc agcccacaga gagcctccac 1351  
 tagagtgatg ctaagtggaa atgtgagggt cagctgccac agaggggccc caccaggga 1411  
 atgtctagtgt tctagtggat ccaggccaca ggagagagtg ccttgtggag cgtggggagc 1471  
 aggaccctga accaccacca gacccagaa ctgtggagtc agtggcagca tgcagcgccc 1531  
 ctgtggaaag ctttagcacc agcctgcaac ccattcgacg agccacgtag gctgcacca 1591  
 gcaaagccac aggcacgggg ctacctgagc ctgtggggcc caatccctgc tccagtgtgt 1651  
 ccgtgaggca gcacacgaag tcaaaagaga ttattctctt cccacagata ccttttctct 1711  
 cccatgacct tttaacagca tctgttcat tccctcacc tcccaggct gatctgaggt 1771  
 aaactttgaa glaaaataaa agctgtgttt gagcatcaaa aaaaaa 1817

<210> 86

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 86

Gln Gln Asp Gly Glu Gly His Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr

1

5

10

15

Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val

20

25

30

Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly

35

40

45

Leu Pro Glu Pro Val Thr Leu Arg Trp Lys Pro Ala Ser Gln Pro Thr

50

55

60

Ile Pro Ile Val Gly Ile Ile Ala Gly Leu Val Leu Leu Gly Ser Val

65                                      70                                      75                                      80  
 Val Ser Gly Ala Val Val Ala Ala Val Ile Trp Arg Lys Lys Ser Ser  
                                     85                                      90                                      95  
 Gly Gly Lys Gly Gly Ser Tyr Ser Lys Ala Glu Trp Ser Asp Ser Ala  
                                     100                                      105                                      110  
 Gln Gly Ser Glu Ser His Ser Leu  
                                     115                                      120

<210> 87

<211> 2876

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (76).. (1281)

<400> 87

gaattcctgc agctcagcag ccgccgccag agcaggacga accgccaatc gcaaggcacc 60  
 tctgagaact tcagg atg cag atg tct cca gcc ctc acc tgc cta gtc ctg 111

Met Gln Met Ser Pro Ala Leu Thr Cys Leu Val Leu

1                                      5                                      10

ggc ctg gcc ctt gtc ttt ggt gaa ggg tct gct gtg cac cat ccc cca 159

Gly Leu Ala Leu Val Phe Gly Glu Gly Ser Ala Val His His Pro Pro

15                                      20                                      25

tcc tac gtg gcc cac ctg gcc tca gac ttc ggg gtg agg gtg ttt cag 207

Ser Tyr Val Ala His Leu Ala Ser Asp Phe Gly Val Arg Val Phe Gln

30                                      35                                      40

cag gtg gcg cag gcc tcc aag gac cgc aac gtg gtt ttc tca ccc tat 255

Gln Val Ala Gln Ala Ser Lys Asp Arg Asn Val Val Phe Ser Pro Tyr  
 45 50 55 60  
 ggg gtg gcc tcg gtg ttg gcc atg ctc cag ctg aca aca gga gga gaa 303  
 Gly Val Ala Ser Val Leu Ala Met Leu Gln Leu Thr Thr Gly Gly Glu  
 65 70 75  
 acc cag cag cag att caa gca gct atg gga ttc aag att gat gac aag 351  
 Thr Gln Gln Gln Ile Gln Ala Ala Met Gly Phe Lys Ile Asp Asp Lys  
 80 85 90  
 ggc atg gcc ccc gcc ctc cgg cat ctg tac aag gag ctc atg ggg cca 399  
 Gly Met Ala Pro Ala Leu Arg His Leu Tyr Lys Glu Leu Met Gly Pro  
 95 100 105  
 tgg aac aag gat gag atc agc acc aca gac gcg atc ttc gtc cag cgg 447  
 Trp Asn Lys Asp Glu Ile Ser Thr Thr Asp Ala Ile Phe Val Gln Arg  
 110 115 120  
 gat ctg aag ctg gtc cag ggc ttc atg ccc cac ttc ttc agg ctg ttc 495  
 Asp Leu Lys Leu Val Gln Gly Phe Met Pro His Phe Phe Arg Leu Phe  
 125 130 135 140  
 cgg agc acg gtc aag caa gtg gac ttt tca gag gtg gag aga gcc aga 543  
 Arg Ser Thr Val Lys Gln Val Asp Phe Ser Glu Val Glu Arg Ala Arg  
 145 150 155  
 ttc atc atc aat gac tgg gtg aag aca cac aca aaa ggt atg atc agc 591  
 Phe Ile Ile Asn Asp Trp Val Lys Thr His Thr Lys Gly Met Ile Ser  
 160 165 170  
 aac ttg ctt ggg aaa gga gcc gtg gac cag ctg aca cgg ctg gtg ctg 639  
 Asn Leu Leu Gly Lys Gly Ala Val Asp Gln Leu Thr Arg Leu Val Leu  
 175 180 185  
 gtg aat gcc ctc tac ttc aac ggc cag tgg aag act ccc ttc ccc gac 687



Val Asn Ala Leu Tyr Phe Asn Gly Gln Trp Lys Thr Pro Phe Pro Asp  
 190 195 200  
 tcc agc acc cac cgc cgc ctc ttc cac aaa tca gac ggc agc act gtc 735  
 Ser Ser Thr His Arg Arg Leu Phe His Lys Ser Asp Gly Ser Thr Val  
 205 210 215 220  
 tct gtg ccc atg atg gct cag acc aac aag ttc aac tat act gag ttc 783  
 Ser Val Pro Met Met Ala Gln Thr Asn Lys Phe Asn Tyr Thr Glu Phe  
 225 230 235  
 acc acg ccc gat ggc cat tac tac gac atc ctg gaa ctg ccc tac cac 831  
 Thr Thr Pro Asp Gly His Tyr Tyr Asp Ile Leu Glu Leu Pro Tyr His  
 240 245 250  
 ggg gac acc ctc agc atg ttc att gct gcc cct tat gaa aaa gag gtg 879  
 Gly Asp Thr Leu Ser Met Phe Ile Ala Ala Pro Tyr Glu Lys Glu Val  
 255 260 265  
 cct ctc tct gcc ctc acc aac att ctg agt gcc cag ctc atc agc cac 927  
 Pro Leu Ser Ala Leu Thr Asn Ile Leu Ser Ala Gln Leu Ile Ser His  
 270 275 280  
 tgg aaa ggc aac atg acc agg ctg ccc cgc ctc ctg gtt ctg ccc aag 975  
 Trp Lys Gly Asn Met Thr Arg Leu Pro Arg Leu Leu Val Leu Pro Lys  
 285 290 295 300  
 ttc tcc ctg gag act gaa gtc gac ctc agg aag ccc cta gag aac ctg 1023  
 Phe Ser Leu Glu Thr Glu Val Asp Leu Arg Lys Pro Leu Glu Asn Leu  
 305 310 315  
 gga atg acc gac atg ttc aga cag ttt cag gct gac ttc acg agt ctt 1071  
 Gly Met Thr Asp Met Phe Arg Gln Phe Gln Ala Asp Phe Thr Ser Leu  
 320 325 330

tca gac caa gag cct ctc cac gtc gcg cag gcg ctg cag aaa gtg aag 1119

Ser Asp Gln Glu Pro Leu His Val Ala Gln Ala Leu Gln Lys Val Lys

335

340

345

atc gag glg aac gag agt ggc acg glg gcc tcc tca tcc aca gct gtc 1167

Ile Glu Val Asn Glu Ser Gly Thr Val Ala Ser Ser Ser Thr Ala Val

350

355

360

ata gtc tca gcc cgc atg gcc ccc gag gag atc atc atg gac aga ccc 1215

Ile Val Ser Ala Arg Met Ala Pro Glu Glu Ile Ile Met Asp Arg Pro

365

370

375

380

ttc ctc ttt gtg gtc cgg cac aac ccc aca gga aca gtc ctt ttc atg 1263

Phe Leu Phe Val Val Arg His Asn Pro Thr Gly Thr Val Leu Phe Met

385

390

395

ggc caa gtg atg gaa ccc tgacctggg gaaagacgcc ttcatctggg 1311

Gly Gln Val Met Glu Pro

400

acaaaactgg agatgcatcg ggaaagaaga aactccgaag aaaagaattt tagtgttaat 1371

gactctttct gaaggaagag aagacatttg ctttttgta aaagatggta aaccagatct 1431

gtctccaaga ccttggcctc tccttgagg accttaggt caaactccct agtctccacc 1491

tgagacctg ggagagaagt ttgaagcaca actcccttaa ggtctccaaa ccagacgggtg 1551

acgcctgcgg gaccatctgg ggcacctgct tccaccgctc tctctgcca ctgggtctg 1611

cagacctggt tccactgag gcccttgca ggaiggaact acggggctta caggagcttt 1671

tgtgtgctg gtagaaacta ttctgttcc agtcacattg ccatactct tgtactgctt 1731

gccaccgcgg aggaggctgg tgacaggcca aaggccagtg gaagaaacac ctttcatct 1791

cagagtccac tgtggcactg gccaccctc cccagtacag gggltctgca ggtggcagag 1851

tgaatgtccc ccatactgtg gcccaactct cctggcctgg ccatacctt cccagaaac 1911

agltgcatg gggtattttg gagtgtaggt gacttgitta ctcatgaag cagatttctg 1971

cttcctttta tttttatagg aatagaggaa gaaatgtcag atgcgtgccc agctcttcac 2031

cccccaatct cttggtgggg aggggtgtac ctaaataatt atcataatct tgccttgag 2091  
 tgcttgtag agagaaagag aactactaag gaaaataata ttatttaaac tgcctcctag 2151  
 tgtttctttg tggctgtgt caccgtatct caggaagtc agccactga ctggcacaca 2211  
 cccctccgga catccagcgt gacggagccc acactgccac cttgtggccg cctgagaccc 2271  
 tcgcgcccc cgcgcccc ggcgccctct tttccccc ttatggaaatt gaccatacaa 2331  
 ttcatcctc cttcagggga tcaaaaggac ggagtgggg gacagagact cagatgagga 2391  
 cagagtgggt tccaatgtgt tcaatagatt taggagcaga aatgcaagg gctgcatgac 2451  
 ctaccaggac agaactttcc ccaattacag ggtgactcac agccgcattg gtgactcact 2511  
 tcaatgtgtc atttccggct gctgtgtgt agcagtggac acgtgaggg ggggtgggtg 2571  
 agagagacag gcagctcgga ttcaactacc tttagataata ttctgaaaa cctaccagcc 2631  
 agagggtagg gcacaaagat ggatgtaatg cactttggga ggccaaggcg ggaggattgc 2691  
 ttgagcccag gattcaaga ccagcctggg caacatacca agacccccgt ctttttaaaa 2751  
 atatatatat tttaaataata cttaaatata tatttcta atcttttaaat atatatatat 2811  
 attttaaaga ccaatttatg ggagaattgc acacagaatg gaaatgaatg taatctaata 2871  
 gaagc 2876

&lt;210&gt; 88

&lt;211&gt; 402

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 88

Met Gln Met Ser Pro Ala Leu Thr Cys Leu Val Leu Gly Leu Ala Leu

Val Phe Gly Glu Gly Ser Ala Val His His Pro Pro Ser Tyr Val Ala

1

5

10

15

His Leu Ala Ser Asp Phe Gly Val Arg Val Phe Gln Gln Val Ala Gln

20

25

30

Ala Ser Lys Asp Arg Asn Val Val Phe Ser Pro Tyr Gly Val Ala Ser

35	40	45	
Val Leu Ala Met Leu Gln Leu Thr Thr Gly Gly Glu Thr Gln Gln Gln			
50	55	60	
Ile Gln Ala Ala Met Gly Phe Lys Ile Asp Asp Lys Gly Met Ala Pro			
65	70	75	80
Ala Leu Arg His Leu Tyr Lys Glu Leu Met Gly Pro Trp Asn Lys Asp			
85	90	95	
Glu Ile Ser Thr Thr Asp Ala Ile Phe Val Gln Arg Asp Leu Lys Leu			
100	105	110	
Val Gln Gly Phe Met Pro His Phe Phe Arg Leu Phe Arg Ser Thr Val			
115	120	125	
Lys Gln Val Asp Phe Ser Glu Val Glu Arg Ala Arg Phe Ile Ile Asn			
130	135	140	
Asp Trp Val Lys Thr His Thr Lys Gly Met Ile Ser Asn Leu Leu Gly			
145	150	155	160
Lys Gly Ala Val Asp Gln Leu Thr Arg Leu Val Leu Val Asn Ala Leu			
165	170	175	
Tyr Phe Asn Gly Gln Trp Lys Thr Pro Phe Pro Asp Ser Ser Thr His			
180	185	190	
Arg Arg Leu Phe His Lys Ser Asp Gly Ser Thr Val Ser Val Pro Met			
195	200	205	
Met Ala Gln Thr Asn Lys Phe Asn Tyr Thr Glu Phe Thr Thr Pro Asp			
210	215	220	
Gly His Tyr Tyr Asp Ile Leu Glu Leu Pro Tyr His Gly Asp Thr Leu			
225	230	235	240
Ser Met Phe Ile Ala Ala Pro Tyr Glu Lys Glu Val Pro Leu Ser Ala			

245 250 255  
Leu Thr Asn Ile Leu Ser Ala Gln Leu Ile Ser His Trp Lys Gly Asn  
260 265 270  
Met Thr Arg Leu Pro Arg Leu Leu Val Leu Pro Lys Phe Ser Leu Glu  
275 280 285  
Thr Glu Val Asp Leu Arg Lys Pro Leu Glu Asn Leu Gly Met Thr Asp  
290 295 300  
Met Phe Arg Gln Phe Gln Ala Asp Phe Thr Ser Leu Ser Asp Gln Glu  
305 310 315 320  
Pro Leu His Val Ala Gln Ala Leu Gln Lys Val Lys Ile Glu Val Asn  
325 330 335  
Glu Ser Gly Thr Val Ala Ser Ser Ser Thr Ala Val Ile Val Ser Ala  
340 345 350  
Arg Met Ala Pro Glu Glu Ile Ile Met Asp Arg Pro Phe Leu Phe Val  
355 360 365  
Val Arg His Asn Pro Thr Gly Thr Val Leu Phe Met Gly Gln Val Met  
370 375 380  
Glu Pro  
385

&lt;210&gt; 89

&lt;211&gt; 1412

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (52).. (1341)

&lt;400&gt; 89

cggggicgtc cgcaaagcct gagicctgtc ctitctctct ccccgacag c atg agc 57

Met Ser

1

ttc acc act cgc tcc acc ttc tcc acc aac tac cgg tcc ctg ggc tct 105

Phe Thr Thr Arg Ser Thr Phe Ser Thr Asn Tyr Arg Ser Leu Gly Ser

5

10

15

gtc cag gcg ccc agc tac ggc gcc cgg ccg gtc agc agc gcg gcc agc 153

Val Gln Ala Pro Ser Tyr Gly Ala Arg Pro Val Ser Ser Ala Ala Ser

20

25

30

gtc tat gca ggc gct ggg ggc tct ggt tcc cgg atc tcc gtg tcc cgc 201

Val Tyr Ala Gly Ala Gly Gly Ser Gly Ser Arg Ile Ser Val Ser Arg

35

40

45

50

tcc acc agc ttc agg ggc ggc atg ggg tcc ggg ggc ctg gcc acc ggg 249

Ser Thr Ser Phe Arg Gly Gly Met Gly Ser Gly Gly Leu Ala Thr Gly

55

60

65

ata gcc ggg ggt ctg gca gga atg gga ggc atc cag aac gag aag gag 297

Ile Ala Gly Gly Leu Ala Gly Met Gly Gly Ile Gln Asn Glu Lys Glu

70

75

80

acc atg caa agc ctg aac gac cgc ctg gcc tct tac ctg gac aga gtg 345

Thr Met Gln Ser Leu Asn Asp Arg Leu Ala Ser Tyr Leu Asp Arg Val

85

90

95

agg agc ctg gag acc gag aac cgg agg ctg gag agc aaa atc cgg gag 393

Arg Ser Leu Glu Thr Glu Asn Arg Arg Leu Glu Ser Lys Ile Arg Glu

100

105

110

cac ttg gag aag aag gga ccc cag gtc aga gac tgg agc cat tac ttc 441

His Leu Glu Lys Lys Gly Pro Gln Val Arg Asp Trp Ser His Tyr Phe

115	120	125	130	
aag atc atc gag gac ctg agg gct cag atc ttc gca aat act gtg gac	489			
Lys Ile Ile Glu Asp Leu Arg Ala Gln Ile Phe Ala Asn Thr Val Asp				
135	140	145		
aat gcc cgc atc gtt ctg cag att gac aat gcc cgt ctt gct gct gat	537			
Asn Ala Arg Ile Val Leu Gln Ile Asp Asn Ala Arg Leu Ala Ala Asp				
150	155	160		
gac ttt aga gtc aag tat gag aca gag ctg gcc atg cgc cag tct gtg	585			
Asp Phe Arg Val Lys Tyr Glu Thr Glu Leu Ala Met Arg Gln Ser Val				
165	170	175		
gag aac gac atc cat ggg ctc cgc aag gtc att gat gac acc aat atc	633			
Glu Asn Asp Ile His Gly Leu Arg Lys Val Ile Asp Asp Thr Asn Ile				
180	185	190		
aca cga ctg cag ctg gag aca gag atc gag gct ctc aag gag gag ctg	681			
Thr Arg Leu Gln Leu Glu Thr Glu Ile Glu Ala Leu Lys Glu Glu Leu				
195	200	205	210	
ctc ttc atg aag aag aac cac gaa gag gaa gta aaa ggc cta caa gcc	729			
Leu Phe Met Lys Lys Asn His Glu Glu Glu Val Lys Gly Leu Gln Ala				
215	220	225		
cag att gcc agc tct ggg ttg acc gtg gag gta gat gcc ccc aaa tct	777			
Gln Ile Ala Ser Ser Gly Leu Thr Val Glu Val Asp Ala Pro Lys Ser				
230	235	240		
cag gac ctc gcc aag atc atg gca gac atc cgg gcc caa tat gac gag	825			
Gln Asp Leu Ala Lys Ile Met Ala Asp Ile Arg Ala Gln Tyr Asp Glu				
245	250	255		
ctg gct cgg aag aac cga gag gag cta gac aag tac tgg tct cag cag	873			

Leu Ala Arg Lys Asn Arg Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Trp Ser Gln Gln  
 260 265 270  
 att gag gag agc acc aca gtg gtc acc aca cag tct gct gag gtt gga 921  
 Ile Glu Glu Ser Thr Thr Val Val Thr Thr Gln Ser Ala Glu Val Gly  
 275 280 285 290  
 gct gct gag acg acg ctc aca gag ctg aga cgt aca gtc cag tcc ttg 969  
 Ala Ala Glu Thr Thr Leu Thr Glu Leu Arg Arg Thr Val Gln Ser Leu  
 295 300 305  
 gag atc gac ctg gac tcc atg aga aat ctg aag gcc agc ttg gag aac 1017  
 Glu Ile Asp Leu Asp Ser Met Arg Asn Leu Lys Ala Ser Leu Glu Asn  
 310 315 320  
 agc ctg agg gag gtg gag gcc cgc tac gcc cta cag atg gag cag ctc 1065  
 Ser Leu Arg Glu Val Glu Ala Arg Tyr Ala Leu Gln Met Glu Gln Leu  
 325 330 335  
 aac ggg atc ctg ctg cac ctt gag tca gag ctg gca cag acc cgg gca 1113  
 Asn Gly Ile Leu Leu His Leu Glu Ser Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ala  
 340 345 350  
 gag gga cag cgc cag gcc cag gag tat gag gcc ctg ctg aac atc aag 1161  
 Glu Gly Gln Arg Gln Ala Gln Glu Tyr Glu Ala Leu Leu Asn Ile Lys  
 355 360 365 370  
 gtc aag ctg gag gct gag atc gcc acc tac cgc cgc ctg ctg gaa gat 1209  
 Val Lys Leu Glu Ala Glu Ile Ala Thr Tyr Arg Arg Leu Leu Glu Asp  
 375 380 385  
 ggc gag gac ttt aat ctt ggt gat gcc ttg gac agc agc aac tcc atg 1257  
 Gly Glu Asp Phe Asn Leu Gly Asp Ala Leu Asp Ser Ser Asn Ser Met  
 390 395 400  
 caa acc atc caa aag acc acc acc cgc cgg ata gtg gat ggc aaa gtg 1305



Gln Thr Ile Gln Lys Thr Thr Thr Arg Arg Ile Val Asp Gly Lys Val

405

410

415

gtg tct gag acc aat gac acc aaa gtt ctg agg cat taagccagca 1351

Val Ser Glu Thr Asn Asp Thr Lys Val Leu Arg His

420

425

430

gaagcagggt accctttggg gagcaggagg ccaataaaaa gttcagagtt cattggatgt 1411

c

1412

&lt;210&gt; 90

&lt;211&gt; 430

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 90

Met Ser Phe Thr Thr Arg Ser Thr Phe Ser Thr Asn Tyr Arg Ser Leu

1

5

10

15

Gly Ser Val Gln Ala Pro Ser Tyr Gly Ala Arg Pro Val Ser Ser Ala

20

25

30

Ala Ser Val Tyr Ala Gly Ala Gly Gly Ser Gly Ser Arg Ile Ser Val

35

40

45

Ser Arg Ser Thr Ser Phe Arg Gly Gly Met Gly Ser Gly Gly Leu Ala

50

55

60

Thr Gly Ile Ala Gly Gly Leu Ala Gly Met Gly Gly Ile Gln Asn Glu

65

70

75

80

Lys Glu Thr Met Gln Ser Leu Asn Asp Arg Leu Ala Ser Tyr Leu Asp

85

90

95

Arg Val Arg Ser Leu Glu Thr Glu Asn Arg Arg Leu Glu Ser Lys Ile

100

105

110

Arg Glu His Leu Glu Lys Lys Gly Pro Gln Val Arg Asp Trp Ser His  
 115 120 125  
 Tyr Phe Lys Ile Ile Glu Asp Leu Arg Ala Gln Ile Phe Ala Asn Thr  
 130 135 140  
 Val Asp Asn Ala Arg Ile Val Leu Gln Ile Asp Asn Ala Arg Leu Ala  
 145 150 155 160  
 Ala Asp Asp Phe Arg Val Lys Tyr Glu Thr Glu Leu Ala Met Arg Gln  
 165 170 175  
 Ser Val Glu Asn Asp Ile His Gly Leu Arg Lys Val Ile Asp Asp Thr  
 180 185 190  
 Asn Ile Thr Arg Leu Gln Leu Glu Thr Glu Ile Glu Ala Leu Lys Glu  
 195 200 205  
 Glu Leu Leu Phe Met Lys Lys Asn His Glu Glu Glu Val Lys Gly Leu  
 210 215 220  
 Gln Ala Gln Ile Ala Ser Ser Gly Leu Thr Val Glu Val Asp Ala Pro  
 225 230 235 240  
 Lys Ser Gln Asp Leu Ala Lys Ile Met Ala Asp Ile Arg Ala Gln Tyr  
 245 250 255  
 Asp Glu Leu Ala Arg Lys Asn Arg Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Trp Ser  
 260 265 270  
 Gln Gln Ile Glu Glu Ser Thr Thr Val Val Thr Thr Gln Ser Ala Glu  
 275 280 285  
 Val Gly Ala Ala Glu Thr Thr Leu Thr Glu Leu Arg Arg Thr Val Gln  
 290 295 300  
 Ser Leu Glu Ile Asp Leu Asp Ser Met Arg Asn Leu Lys Ala Ser Leu  
 305 310 315 320

Glu Asn Ser Leu Arg Glu Val Glu Ala Arg Tyr Ala Leu Gln Met Glu

325

330

335

Gln Leu Asn Gly Ile Leu Leu His Leu Glu Ser Glu Leu Ala Gln Thr

340

345

350

Arg Ala Glu Gly Gln Arg Gln Ala Gln Glu Tyr Glu Ala Leu Leu Asn

355

360

365

Ile Lys Val Lys Leu Glu Ala Glu Ile Ala Thr Tyr Arg Arg Leu Leu

370

375

380

Glu Asp Gly Glu Asp Phe Asn Leu Gly Asp Ala Leu Asp Ser Ser Asn

385

390

395

400

Ser Met Gln Thr Ile Gln Lys Thr Thr Thr Arg Arg Ile Val Asp Gly

405

410

415

Lys Val Val Ser Glu Thr Asn Asp Thr Lys Val Leu Arg His

420

425

430

<210> 91

<211> 1040

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (171).. (968)

<400> 91

gggcagacga tgctgaagat gctctccitt aagctgctgc tgctggccgt ggctctgggc 60

tctittgaag gagatgctaa gtttggggaa agaaacgaag ggagcggaca aggaggagaa 120

ggcgcctgaa tggaacccc ccgaagcgcc tgaaaaggag agacaggagg atg atg 176

Met Met

1

tcc cag ctg gag ctg ctg agt ggg gga gag atg ctg tgc ggt ggc ttc 224  
 Ser Gln Leu Glu Leu Leu Ser Gly Gly Glu Met Leu Cys Gly Gly Phe  
           5                    10                    15  
 tac cct cgg ctg tcc tgc tgc ctg cgg agt gac agc ccg ggg cta ggg 272  
 Tyr Pro Arg Leu Ser Cys Cys Leu Arg Ser Asp Ser Pro Gly Leu Gly  
           20                    25                    30  
 cgc ctg gag aat aag ata ttt tct gtt acc aac aac aca gaa tgt ggg 320  
 Arg Leu Glu Asn Lys Ile Phe Ser Val Thr Asn Asn Thr Glu Cys Gly  
           35                    40                    45                    50  
 aag tta ctg gag gaa atc aaa tgt gca ctt tgc tct cca cat tct caa 368  
 Lys Leu Leu Glu Glu Ile Lys Cys Ala Leu Cys Ser Pro His Ser Gln  
                     55                    60                    65  
 agc ctg ttc cac tca cct gag aga gaa gtc ttg gaa aga gac cta gta 416  
 Ser Leu Phe His Ser Pro Glu Arg Glu Val Leu Glu Arg Asp Leu Val  
                     70                    75                    80  
 ctt cct ctg ctc tgc aaa gac tat tgc aaa gaa ttc ttt tac act tgc 464  
 Leu Pro Leu Leu Cys Lys Asp Tyr Cys Lys Glu Phe Phe Tyr Thr Cys  
                     85                    90                    95  
 cga ggc cat att cca ggt ttc ctt caa aca act gcg gat gag ttt tgc 512  
 Arg Gly His Ile Pro Gly Phe Leu Gln Thr Thr Ala Asp Glu Phe Cys  
           100                    105                    110  
 ttt tac tat gca aga aaa gat ggt ggg ttg tgc ttt cca gat ttt cca 560  
 Phe Tyr Tyr Ala Arg Lys Asp Gly Gly Leu Cys Phe Pro Asp Phe Pro  
           115                    120                    125                    130  
 aga aaa caa gtc aga gga cca gca tct aac tac ttg gac cag atg gaa 608  
 Arg Lys Gln Val Arg Gly Pro Ala Ser Asn Tyr Leu Asp Gln Met Glu

135	140	145	
gaa tat gac aaa gtg gaa gag atc agc aga aag cac aaa cac aac tgc			656
Glu Tyr Asp Lys Val Glu Glu Ile Ser Arg Lys His Lys His Asn Cys			
150	155	160	
ttc tgt att cag gag gtt gtg agt ggg ctg cgg cag ccc gtt ggt gcc			704
Phe Cys Ile Gln Glu Val Val Ser Gly Leu Arg Gln Pro Val Gly Ala			
165	170	175	
ctg cat agt ggg gat ggc tcg caa cgt ctc ttc att ctg gaa aaa gaa			752
Leu His Ser Gly Asp Gly Ser Gln Arg Leu Phe Ile Leu Glu Lys Glu			
180	185	190	
ggg tat gtg aag ata ctt acc cct gaa gga gaa att ttc aag gag cct			800
Gly Tyr Val Lys Ile Leu Thr Pro Glu Gly Glu Ile Phe Lys Glu Pro			
195	200	205	210
tat ttg gac att cac aaa ctt gtt caa agt gga ata aag gtt ggc ttt			848
Tyr Leu Asp Ile His Lys Leu Val Gln Ser Gly Ile Lys Val Gly Phe			
215	220	225	
tta aat ttt att tat ttt tgt gct ggc tac gtt aat ttt att tta gtg			896
Leu Asn Phe Ile Tyr Phe Cys Ala Gly Tyr Val Asn Phe Ile Leu Val			
230	235	240	
tta cct tcc tca ctg aag gta ttt ctt tgt aat aaa aga aag aat ctt			944
Leu Pro Ser Ser Leu Lys Val Phe Leu Cys Asn Lys Arg Lys Asn Leu			
245	250	255	
gca gga gaa aat aag ggg gca aca taagaaacaa taattatggc acctgaatta			998
Ala Gly Glu Asn Lys Gly Ala Thr			
260	265		
ggacagtgac attaaakgtt ggctkttaw attttaaaaa aa			1040

&lt;210&gt; 92

&lt;211&gt; 266

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 92

Met Met Ser Gln Leu Glu Leu Leu Ser Gly Gly Glu Met Leu Cys Gly

1

5

10

15

Gly Phe Tyr Pro Arg Leu Ser Cys Cys Leu Arg Ser Asp Ser Pro Gly

20

25

30

Leu Gly Arg Leu Glu Asn Lys Ile Phe Ser Val Thr Asn Asn Thr Glu

35

40

45

Cys Gly Lys Leu Leu Glu Glu Ile Lys Cys Ala Leu Cys Ser Pro His

50

55

60

Ser Gln Ser Leu Phe His Ser Pro Glu Arg Glu Val Leu Glu Arg Asp

65

70

75

80

Leu Val Leu Pro Leu Leu Cys Lys Asp Tyr Cys Lys Glu Phe Phe Tyr

85

90

95

Thr Cys Arg Gly His Ile Pro Gly Phe Leu Gln Thr Thr Ala Asp Glu

100

105

110

Phe Cys Phe Tyr Tyr Ala Arg Lys Asp Gly Gly Leu Cys Phe Pro Asp

115

120

125

Phe Pro Arg Lys Gln Val Arg Gly Pro Ala Ser Asn Tyr Leu Asp Gln

130

135

140

Met Glu Glu Tyr Asp Lys Val Glu Glu Ile Ser Arg Lys His Lys His

145

150

155

160

Asn Cys Phe Cys Ile Gln Glu Val Val Ser Gly Leu Arg Gln Pro Val

165	170	175	
Gly Ala Leu His Ser Gly Asp Gly Ser Gln Arg Leu Phe Ile Leu Glu			
180	185	190	
Lys Glu Gly Tyr Val Lys Ile Leu Thr Pro Glu Gly Glu Ile Phe Lys			
195	200	205	
Glu Pro Tyr Leu Asp Ile His Lys Leu Val Gln Ser Gly Ile Lys Val			
210	215	220	
Gly Phe Leu Asn Phe Ile Tyr Phe Cys Ala Gly Tyr Val Asn Phe Ile			
225	230	235	240
Leu Val Leu Pro Ser Ser Leu Lys Val Phe Leu Cys Asn Lys Arg Lys			
245	250	255	
Asn Leu Ala Gly Glu Asn Lys Gly Ala Thr			
260	265		

&lt;210&gt; 93

&lt;211&gt; 1639

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (75).. (371)

&lt;400&gt; 93

agcagagcac acaagcttct aggacaagag ccaggaagaa accaccggaa ggaaccatct 60

cactgtgtgt aaac atg act tcc aag ctg gcc gtg gct ctc ttg gca gcc 110

Met Thr Ser Lys Leu Ala Val Ala Leu Leu Ala Ala

1 5 10

ttc ctg att tct gca gct ctg tgt gaa ggt gca gtt ttg cca agg agt 158

Phe Leu Ile Ser Ala Ala Leu Cys Glu Gly Ala Val Leu Pro Arg Ser

15

20

25

gct aaa gaa ctt aga tgt cag tgc ata aag aca tac tcc aaa cct ttc 206

Ala Lys Glu Leu Arg Cys Gln Cys Ile Lys Thr Tyr Ser Lys Pro Phe

30

35

40

cac ccc aaa ttt atc aaa gaa ctg aga gtg att gag agt gga cca cac 254

His Pro Lys Phe Ile Lys Glu Leu Arg Val Ile Glu Ser Gly Pro His

45

50

55

60

tgc gcc aac aca gaa att att gta aag ctt tct gat gga aga gag ctc 302

Cys Ala Asn Thr Glu Ile Ile Val Lys Leu Ser Asp Gly Arg Glu Leu

65

70

75

tgt ctg gac ccc aag gaa aac tgg gtg cag agg gtt gtg gag aag ttt 350

Cys Leu Asp Pro Lys Glu Asn Trp Val Gln Arg Val Val Glu Lys Phe

80

85

90

ttg aag agg gct gag aat tca taaaaaatt cattctctgt ggtatccaag 401

Leu Lys Arg Ala Glu Asn Ser

95

aatcagtga gatgccagt aaacttcaag caaatctact tcaacacttc atgtattgtg 461

tgggtctgtt gtagggttgc cagatgcaat acaagattcc tggttaaatt tgaatttcag 521

taaacaatga atagtitttc attgtacat gaaatatcca gaacatactt atatgtaaag 581

tattatttat ttgaatctac aaaaaacaac aaataatit taaatataag gattttccta 641

gatattgcac gggagaatat acaaatagca aaattgagcc aaggccaag agaatatccg 701

aactttaatt tcaggaattg aatgggtttg ctagaatgtg atatttgaag catcacataa 761

aaatgatggg acaataaatt ttgccataaa gtcaaatit gctggaaatc ctggattitt 821

ttctgttaaa tctggcaacc ctagtctgt agccaggatc cacaagtcct tgttccactg 881

tgccttgggt tctcctttat ttctaagtgg aaaaagtatt agccaccatc ttacctcaca 941

gtgatgttgt gaggacatgt ggaagcactt taagttttt catcataaca taaattatit 1001



tcaagtgtaa cttattaacc tatttattat ttatgtatit atttaagcat caaatatttg 1061  
 tgcaagaatt tggaaaaata gaagatgaat cattgattga atagttataa agatgttata 1121  
 gtaaatltat tttatttttag atattaaatg atgttttatt agataaaatt caatcaggg 1181  
 ttttagatta aacaaagaaa caattgggta cccagttaaa tttcatitc agataaacia 1241  
 caaataattt tttagtataa gtacattatt gtttatctga aagttttaat tgaactaaca 1301  
 atcctagttt gatactccca gtcttgcac tgcagctgt gttggtagtg ctgtgttgaa 1361  
 ttacggaata atgagttaga actattaaaa cagccaaaac tccacagtca atattagtaa 1421  
 ttcttgcctg gttgaaactt gtttattatg tacaaataga ttcttataat attattttaa 1481  
 tgactgcatt tttaaataca aggctttata tttttaactt taagatgttt ttatgtgctc 1541  
 tccaaatttt ttttactgtt tctgattgta tggaaatata aaagtaaata tgaacattt 1601  
 aaaatataat ttgttgtcaa agtaaaaaaa aaaaaaaa 1639

<210> 94

<211> 99

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 94

Met Thr Ser Lys Leu Ala Val Ala Leu Leu Ala Ala Phe Leu Ile Ser

Ala Ala Leu Cys Glu Gly Ala Val Leu Pro Arg Ser Ala Lys Glu Leu

1

5

10

15

Arg Cys Gln Cys Ile Lys Thr Tyr Ser Lys Pro Phe His Pro Lys Phe

20

25

30

Ile Lys Glu Leu Arg Val Ile Glu Ser Gly Pro His Cys Ala Asn Thr

35

40

45

Glu Ile Ile Val Lys Leu Ser Asp Gly Arg Glu Leu Cys Leu Asp Pro

50

55

60

Lys Glu Asn Trp Val Gln Arg Val Val Glu Lys Phe Leu Lys Arg Ala

65                                      70                                      75                                      80

Glu Asn Ser

<210> 95

<211> 3293

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (8).. (1945)

<400> 95

gggaagc atg ggg ctt ccc agg ctg gtc tgc gcc ttc ttg ctc gcc gcc 49

Met Gly Leu Pro Arg Leu Val Cys Ala Phe Leu Leu Ala Ala

1                                      5                                      10

tgc tgc tgc tgt cct cgc gtc gcg ggt gtg ccc gga gag gct gag cag 97

Cys Cys Cys Cys Pro Arg Val Ala Gly Val Pro Gly Glu Ala Glu Gln

15                                      20                                      25                                      30

cct gcg cct gag ctg gtg gag gtg gaa gtg ggc agc aca gcc ctt ctg 145

Pro Ala Pro Glu Leu Val Glu Val Glu Val Gly Ser Thr Ala Leu Leu

35                                      40                                      45

aag tgc ggc ctc tcc cag tcc caa ggc aac ctc agc cat gtc gac tgg 193

Lys Cys Gly Leu Ser Gln Ser Gln Gly Asn Leu Ser His Val Asp Trp

50                                      55                                      60

ttt tct gtc cac aag gag aag cgg acg ctc atc ttc cgt gtg cgc cag 241

Phe Ser Val His Lys Glu Lys Arg Thr Leu Ile Phe Arg Val Arg Gln

65                                      70                                      75

ggc cag ggc cag agc gaa cct ggg gag tac gag cag cgg ctc agc ctc 289

Gly Gln Gly Gln Ser Glu Pro Gly Glu Tyr Glu Gln Arg Leu Ser Leu  
 80 85 90  
 cag gac aga ggg gct act ctg gcc ctg act caa gtc acc ccc caa gac 337  
 Gln Asp Arg Gly Ala Thr Leu Ala Leu Thr Gln Val Thr Pro Gln Asp  
 95 100 105 110  
 gag cgc atc ttc ttg tgc cag ggc aag cgc cct cgg tcc cag gag tac 385  
 Glu Arg Ile Phe Leu Cys Gln Gly Lys Arg Pro Arg Ser Gln Glu Tyr  
 115 120 125  
 cgc atc cag ctc cgc gtc tac aaa gct ccg gag gag cca aac atc cag 433  
 Arg Ile Gln Leu Arg Val Tyr Lys Ala Pro Glu Glu Pro Asn Ile Gln  
 130 135 140  
 gtc aac ccc ctg ggc atc cct gtg aac agt aag gag cct gag gag gtc 481  
 Val Asn Pro Leu Gly Ile Pro Val Asn Ser Lys Glu Pro Glu Glu Val  
 145 150 155  
 gct acc tgt gla ggg agg aac ggg tac ccc att cct caa gtc atc tgg 529  
 Ala Thr Cys Val Gly Arg Asn Gly Tyr Pro Ile Pro Gln Val Ile Trp  
 160 165 170  
 tac aag aat ggc cgg cct ctg aag gag gag aag aac cgg gtc cac att 577  
 Tyr Lys Asn Gly Arg Pro Leu Lys Glu Glu Lys Asn Arg Val His Ile  
 175 180 185 190  
 cag tgc tcc cag act gtg gag tgc agt ggt ttg tac acc ttg cag agt 625  
 Gln Ser Ser Gln Thr Val Glu Ser Ser Gly Leu Tyr Thr Leu Gln Ser  
 195 200 205  
 att ctg aag gca cag ctg gtt aaa gaa gac aaa gat gcc cag ttt tac 673  
 Ile Leu Lys Ala Gln Leu Val Lys Glu Asp Lys Asp Ala Gln Phe Tyr  
 210 215 220

tgt gag ctc aac tac cgg ctg ccc agt ggg aac cac atg aag gag tcc 721  
 Cys Glu Leu Asn Tyr Arg Leu Pro Ser Gly Asn His Met Lys Glu Ser  
 225 230 235  
 agg gaa gtc acc gtc cct gtt ttc tac ccg aca gaa aaa gtg tgg ctg 769  
 Arg Glu Val Thr Val Pro Val Phe Tyr Pro Thr Glu Lys Val Trp Leu  
 240 245 250  
 gaa gtg gag ccc gtg gga atg ctg aag gaa ggg gac cgc gtg gaa atc 817  
 Glu Val Glu Pro Val Gly Met Leu Lys Glu Gly Asp Arg Val Glu Ile  
 255 260 265 270  
 agg tgt ttg gct gat ggc aac cct cca cca cac ttc agc atc agc aag 865  
 Arg Cys Leu Ala Asp Gly Asn Pro Pro Pro His Phe Ser Ile Ser Lys  
 275 280 285  
 cag aac ccc agc acc agg gag gca gag gaa gag aca acc aac gac aac 913  
 Gln Asn Pro Ser Thr Arg Glu Ala Glu Glu Glu Thr Thr Asn Asp Asn  
 290 295 300  
 ggg gtc ctg gtg ctg gag cct gcc cgg aag gaa cac agt ggg cgc tat 961  
 Gly Val Leu Val Leu Glu Pro Ala Arg Lys Glu His Ser Gly Arg Tyr  
 305 310 315  
 gaa tgt cag gcc tgg aac ttg gac acc atg ata tcg ctg ctg agt gaa 1009  
 Glu Cys Gln Ala Trp Asn Leu Asp Thr Met Ile Ser Leu Leu Ser Glu  
 320 325 330  
 cca cag gaa cta ctg gtg aac tat gtg tct gac gtc cga gtg agt ccc 1057  
 Pro Gln Glu Leu Leu Val Asn Tyr Val Ser Asp Val Arg Val Ser Pro  
 335 340 345 350  
 gca gcc cct gag aga cag gaa ggc agc agc ctc acc ctg acc tgt gag 1105  
 Ala Ala Pro Glu Arg Gln Glu Gly Ser Ser Leu Thr Leu Thr Cys Glu  
 355 360 365